EINFLUSS VON FENDILIN UND MOLSIDOMIN AUF DIE HERZFREQUENZ, DEN BLUTDRUCK UND DIE ISCHÄMISCHE ST-STRECKENSENKUNG IM BELASTUNGS-EKG BEI PATIENTEN MIT KORONARER HERZKRANKHEIT

HANSJÖRG WERNER

1979

Aus der Abteilung für Kardiologie (Leiter:
Prof. Dr.med. M. Kaltenbach) des Zentrums der
Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt/Main und der Medizinischen
Klinik (Chefarzt: Priv.Doz. Dr.med. H.-J. Becker)
des Stadtkrankenhauses Hanau.

Einfluß von Fendilin und Molsidomin auf die Herzfrequenz, den Blutdruck und die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereichs Humanmedizin der Johann Wolfgang
Goethe-Universität in Frankfurt/Main

vorgelegt von
Hansjörg Werner
aus Wernigerode/Harz

Frankfurt/Main 1979

Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent: Priv. Doz. Dr. med. H.J. Becker
1. Koreferent: Prof. Dr. med. M. Kaltenbach
2. Koreferent: Prof. Dr. med. D. Palm
Tag der mündlichen Prüfung: 20.3.1979

Verzeichnis der Abkürzungen

A	Alter des Patienten
AMP	Adenosinmonophosphat
AP	Angina pectoris
ATP	Adenosintriphosphat
AV 1-8	Arbeitsversuch 1-8
B 1-3	1.-3. Belastungsminute
BE	Nach Ende der Belastung
D	Diastolischer Blutdruck
D min	Belastungsdauer in Minuten
E 1-5	1.-5. Erholungsminute
EKG	Elektrokardiogramm
G	Geschlecht des Patienten
GR	Größe des Patienten
KG	Körpergewicht des Patienten
R	Ruhephase vor Belastung
S	Systolischer Blutdruck
ST	Stehen vor Belastung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.

Die Folgeerkrankungen der Arteriosklerose gehören heute zu den häufigsten Todesursachen und machen insbesondere in den Industriestaaten der Welt annähernd die Hälfte aller Todesfälle aus (75). Allein in der Bundesrepublik ist die Mortalität infolge koronarer Herzkrankheit in der Zeit von 1952 bis 1972 um das fünffache angestiegen. Im Jahre 1972 lag in der Mortalitätsstatistik der über 45-jährigen Männer die Sterblichkeit durch koronare Herzkrankheit erstmals über der Sterblichkeit infolge Krebserkrankungen (54,63). Es muß heute mit ungefähr einer halben Million Neuerkrankungen an koronarer Herzkrankheit jährlich in der Bundesrepublik Deutschland gerechnet werden.

Diese Zahlen haben in der Vergangenheit zu einer verstärkten Forschungstätigkeit geführt, die neben epidemiologischen, präventiven, psychologischen, sozioökologischen und diagnostischen Gesichtspunkten vor allem die Therapiemöglichkeiten der koronaren Herzkrankheit untersucht.

Es ist allgemein anerkannt, daß ein Symptom der koronaren Herzkrankheit, nämlich die Angina pectoris, zurückzuführen ist auf ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf des Myokards und der Sauerstoffzufuhr über das koronare Gefäßsystem. Das therapeutische Ziel der Behandlung der Angina pectoris ist daher auf den Ausgleich des genannten Mißverhältnisses gerichtet. Dies ist theoretisch auf zwei Wegen möglich:

1. durch Verbesserung der Sauerstoffzufuhr,
2. durch Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels (50, 51).

1.1 Therapie der Angina pectoris.

Heute stehen für die Therapie der Angina pectoris folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

1. koronarchirurgische Verfahren
2. medikamentöse Therapie.

Diese beiden Therapieformen werden ergänzt durch allgemeine therapeutische Maßnahmen wie Beseitigung der sogenannten Risikofaktoren, Regelung der Lebensweise der Patienten und Bewegungstherapie (43).

Im Verzeichnis pharmazeutischer Spezialpräparate des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V. Rote Liste 1976 finden sich unter der Bezeichnung "Koronarmittel" 122 verschiedene Präparate, die in der Pharmakotherapie der koronaren Herzkrankheit eingesetzt werden können. Sie können vier unterschiedlichen Substanzgruppen zugeordnet werden (43):

1. Nitrate,
2. ß-Sympatholytika,
3. Kalzium-Antagonisten,
4. sogenannte Koronardilatatoren.

Die unüberschaubare Zahl dieser Medikamente, die ständig erweitert wird durch neue, erschwert dem in der Praxis tätigen Arzt die Beurteilung der

Wirksamkeit und des Wirkmechanismus der verschiedenen Spezies und behindert darüber hinaus eine rationelle Therapie.

Eine kritische Prüfung der angebotenen koronar-wirksamen Substanzen ist daher erforderlich.

Pharmakologische Einzelparameter, mit denen die klinische Wirksamkeit eines zur Behandlung der Angina pectoris eingesetzten Medikamentes beurteilt werden kann, gibt es bis heute nicht (29, 30).

Die Prüfung eines antianginösen Präparates muß daher im klinischen Versuch an Patienten mit koronarer Herzkrankheit erfolgen.

1.2 Wirksamkeitsprüfung von koronarwirksamen Substanzen.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes der oben genannten Substanzgruppen haben sich subjektive Parameter wie Anfallshäufigkeit, "Nitroverbrauch", Steigerung der Belastungstoleranz als nicht zuverlässig und nicht reproduzierbar erwiesen (29, 47, 49, 73). Anstelle der subjektiven Bewertungskriterien muß daher eine Methode treten, die den Medikamenteneffekt mit Hilfe objektiver Maßstäbe nachweisen kann.

Unter diesem Gesichtspunkt hat sich die quantitative Bewertung der ischämischen ST-Streckensenkung im Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) bei sorgfältiger Durchführung als eine zuverlässige Prüfmethode zum Wirkungsnachweis koronar-

wirksamer Substanzen bewährt (2, 8, 23, 28, 29, 32), auch wenn ein positiver Befund (Besserung der ST-Streckensenkung) keinen absoluten Beweis für die Wirksamkeit des geprüften Medikamentes darstellt. Eine antianginöse Substanz, die bei Anwendung dieser Methode keinen Effekt zeigt, kann dagegen als wirkungslos angesehen werden (18, 29).

1.3 Aufgabenstellung.

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei aufgrund pharmakologischer Untersuchungsergebnisse als koronarwirksam angesehene Substanzen - Fendilin* und Molsidomin** - geprüft auf ihre Wirksamkeit auf die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG von Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit. Dabei sollten folgende Fragestellungen geklärt werden?

1. Läßt sich im Akutversuch nach oraler Gabe von Fendilin ein Effekt auf die ischämische ST-Senkung im Belastungs-EKG nachweisen?
2. Wie läßt sich die im Akutversuch mit Fendilin erzeugte Wirkung mit der des Molsidomins unter identischen Versuchsbedingungen vergleichen?
3. Welche Ergebnisse zeigt ein Vergleich der Fendilin-Wirkung im Akutversuch mit der Wirkung der gleichen Substanz nach vierwöchiger Therapiedauer?

---

* Handelsname Sensit[R]

** Handelsname Corvaton[R]

2. Auswahl der Patienten.

Für die Untersuchungen zur Wirksamkeit der Substanzen Fendilin und Molsidomin wurden Patienten aus der Medizinischen Klinik des Stadtkrankenhauses Hanau und aus der Kardiologischen Ambulanz des Zentrums der Inneren Medizin des Klinikums der Universität in Frankfurt herangezogen. Stationäre Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen, da außer der Medikation möglichst keine anderen Maßnahmen (zum Beispiel Bettruhe, Wegfallen von Streßsituationen) das Krankheitsbild beeinflussen sollten.

Bei allen Patienten war in Voruntersuchungen die koronare Herzkrankheit durch die charakteristische Symptomatik und vor allem durch reproduzierbare, typische Ischämiereaktionen im Belastungs-EKG diagnostiziert worden. Bei 15 der 20 Patienten war die stenosierende Koronarsklerose in einem oder mehreren Hauptästen zusätzlich durch Koronarangiographie gesichert worden. Bei Patienten ohne Koronarangiographie war als dritter Ischämieindikator eine Erhöhung des Pulmonalkapillardrucks unter Belastung nachgewiesen worden. Bei drei positiven Ischämieindikatoren (Angina pectoris, ischämische ST-Senkung, Pulmonalkapillardruckerhöhung unter Belastung) erhöht sich die Übereinstimmung mit einer wenigstens 50 %igen Stenose in mindestens einer Koronararterie gegenüber dem Nachweis von zwei Ischämieindikatoren (Angina pectoris, ischämische ST-Senkung) von 86,1 auf 96,3 % (58).

Das Kollektiv der Probanden setzte sich zusammen aus 18 Männern und 2 Frauen. Hauptkriterium für die Auswahl war die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG. Patienten mit Herzklappenfehler, Wolf-Parkinson-White-Syndrom, kompletten Schenkelblockbildern, schweren Herzrhythmusstörungen, kardialer oder pulmonaler Insuffizienz wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenfalls wurden Patienten mit Digitalistherapie von der Untersuchung ausgeschlossen, da unter Digitalis im Belastungs-EKG Kammerendteilveränderungen auftreten können, die von echten, ischämiebedingten Reaktionen kaum unterschieden werden können (25, 56, 63, 74).

Arbeitsversuche wurden nur durchgeführt, wenn die Patienten mindestens 24 Stunden keine Nitrate und mindestens 48 Stunden keine ß-Sympatholytika eingenommen hatten.

Die bei einigen Patienten durchgeführte Antikoagulation, antidiabetische und lipidsenkende Medikation wurde beibehalten. (Tabelle 1)

3. Methodik.

Die Belastung mit EKG-Aufzeichnungen bei Patienten mit stenosierender Koronarsklerose zielt darauf ab, die Arbeit und damit den Sauerstoffverbrauch des Herzens unter kontrollierten Bedingungen zu steigern. Damit wird eine lokale Durchblutungsnot am Herzen durch Erschöpfen der Koronarreserven provoziert (2). Die provozierte Ischämie bewirkt eine reversible Zellmembranschädigung mit intra-extrazellulärer Elektrolytverschiebung. Im EKG zeigt sich dann die typische Ischämiereaktion (9, 28).

Voraussetzung für die Entstehung dieser Ischämiefolgen ist eine ausreichend hohe und lange Belastung. Grundlegende Forderung an die Belastungsform ist dabei die exakte physikalische Definition der erbrachten Leistung. Die Anwendung von Stufentests, Fahrradergometer und Laufband erfüllen diese Forderung nach einer exakt quantifizierbaren Belastung. Die am häufigsten benutzten Methoden sind Kletterstufe und Fahrradergometer. Beide Belastungsformen haben ihre Vor- und Nachteile (27, 28, 37), sie sind jedoch, was Genauigkeit und Reproduzierbarkeit angeht, gleichwertig (4, 28).

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Belastungsuntersuchungen an der sogenannten Kletterstufe durchgeführt (28, 31).

Die EKG-Aufnahme erfolgte mit dem 6-Kanal-Düsenschreiber Siemens-Cardirex T 6.

3.1 Ablauf eines Arbeitsversuches.

1. Bestimmung der Herzfrequenz im Liegen nach 10- bis 15-minütiger Ruhepause.
2. Bestimmung des Ruheblutdruckes nach Riva-Rocci am Ende der Ruhepause im Liegen.
3. Ableitung des Ruhe-EKG zum Ausschluß eines frischen Infarktes mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven, mit den Goldberger-Ableitungen-aVR, aVL, aVF und den Brustwandableitungen nach Wilson V1 bis V6.
4. Registrierung eines EKG im Liegen mit den Ableitungen I bis III, die nach Rosenkranz (57) rechts und links paravertebral angelegt wurden und den Brustwandableitungen V4 bis V6. Die modifizierte Extremitätenableitung nach Rosenkranz sollte eine möglichst störungsfreie EKG-Registrierung während Belastung ermöglichen.
5. Zum Ausschluß vegetativ-orthostatisch bedingter Kammerendteilveränderungen, die von typischen Ischämiereaktionen oft schwer zu differenzieren sind (27, 28), wurde mit dem gleichen Ableitungsprogramm ein EKG sofort nach dem Aufstehen geschrieben.
6. Die Wahl der Belastungshöhe zur Auslösung einer reproduzierbaren Ischämiereaktion war bereits in Vorversuchen ermittelt worden und erfolgte unter Berücksichtigung von
   a) klinischem Beschwerdebild des Patienten,
   b) Alter, Geschlecht, Körperdimensionen und Trainingszustand des Patienten.
7. Die Belastungsdauer betrug grundsätzlich sechs Minuten. Indikation für vorzeitigen Abbruch waren schwere Angina pectoris, ST-Streckensenkungen über 0,3 Millivolt (mV)

(= 3 mm) sowie schwerwiegende Herzrhythmusstörungen.

Wurde bei einem Patienten die Belastung im Leerversuch aus den genannten Gründen vorzeitig abgebrochen, während zum Beispiel unter Medikamenteneinfluß eine deutliche Besserung der ST-Senkung und Angina pectoris-Beschwerden eine längere Belastung erlaubt hätte, so wurde auch hier aus Gründen der Vergleichbarkeit die Untersuchung zum gleichen Zeitpunkt wie im Leerversuch abgebrochen. Zur frühzeitigen Erkennung von Herzrhythmusstörungen wurden die Herzaktionen des Patienten in Ruhe und während der Belastungs- und Erholungsphase fortlaufend auf dem Monitor überwacht.

8. Während der Belastungsphase wurde mit dem genannten Ableitungsprogramm jede volle Minute ein EKG-Streifen mit mindestens sechs Kammerkomplexen registriert. Das Ableitungsprogramm ermöglichte ein weitgehend störungsfreies EKG und bot mit der Wahl der Ableitungen V4 bis V6 die Gewähr, den höchsten Prozentsatz ischämischer EKG-Veränderungen zu erfassen (42,72). Aus dem EKG im Minutenabstand konnte die Herzfrequenz unter Belastung zuverlässig gemessen werden.
9. Direkt im Anschluß an die Belastung wurde der Blutdruck im Liegen gemessen.
10. Eine Minute nach Belastung und anschließend jede volle Minute wurde im Liegen mit dem genannten Ableitungsprogramm das EKG in der Erholungsphase geschrieben,

bis der Ausgangsbefund erreicht war, mindestens jedoch fünf Minuten.

11. Am Ende der Erholungsphase wurde wieder der Blutdruck im Liegen gemessen.

Die Protokollierung erfolgte für jeden Arbeitsversuch auf einem besonderen Vordruck (28).

3.2 Beurteilungskriterien.

3.2.1 Auswertung der ST-Streckenveränderungen.

Nach der von Kaltenbach und anderen Autoren angewandten Auswertungsmethode (28, 47, 48, 49, 73) wurde in allen Arbeitsversuchen während und nach Belastung die Ableitung herangezogen, die im Vergleich zum Ausgangs-EKG die stärkste ST-Streckensenkung aufwies. Das Ausmaß der ST-Senkung unter das Niveau der isoelektrischen Linie wurde jeweils in der Mitte der ST-Strecke gemessen. Für jede Minute während Belastung und Erholung wurde ein Mittelwert gewonnen, der sich aus der Beurteilung von mindestens fünf Kammerkomplexen ergab.

Folgende Bedingungen mußten erfüllt sein, um Kammerendteilveränderungen als ischämiebedingt zu deuten:

1. Horizontale, deszendierende oder nach oben konvexbogige Senkung der ST-Strecke während oder nach Belastung.
2. Die ST-Senkung mußte mindestens 0,5 mm in den Extremitätenableitungen und 1 mm in den Wilson-Ableitungen betragen (2, 28, 33, 47, 59, 64).

Die aus jeder Belastungs- und Erholungsminute eines Arbeitsversuchs gewonnenen Mittelwerte für die ST-Streckensenkung wurden addiert.

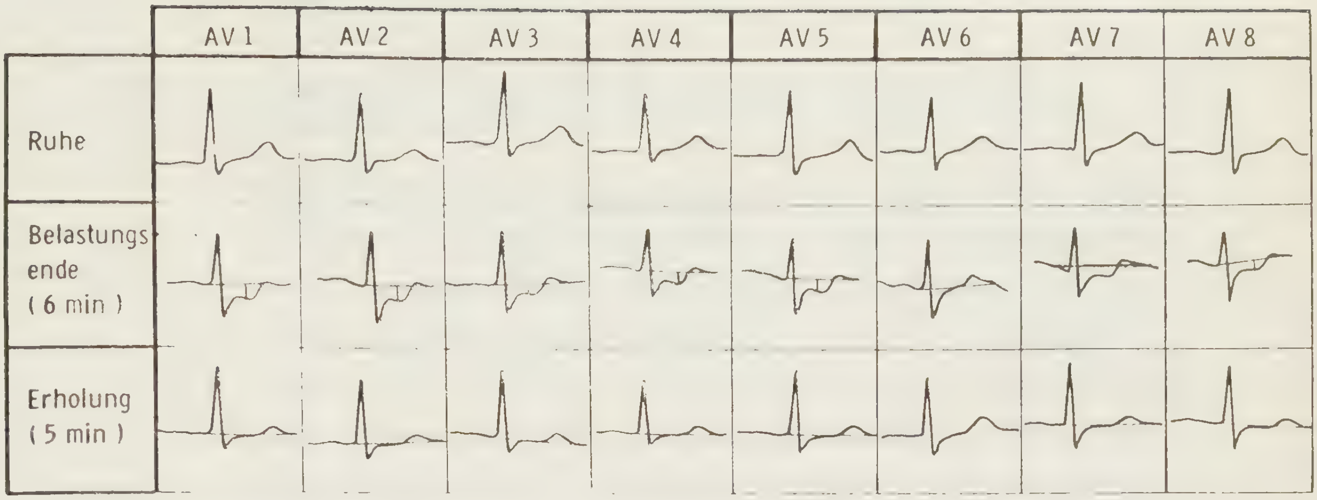


Abb. 1 : EKG - Beispiel für 8 Arbeitsversuche . Pat. Nr. 17, Sch., H. , 10 mkp / s / 1,73m² Belastungsdauer 6 min

Die Abbildung zeigt im AV 6 die deutliche Wirkung des Molsidomin auf die ischämische ST-Streckensenkung. Sie läßt auch die gute Reproduzierbarkeit der ST-Streckensenkung in den verschiedenen Arbeitsversuchen erkennen.

Das Gesamtausmaß der ST-Streckensenkung wurde in mm beziehungsweise in Prozent angegeben, wobei der Leerversuch gleich 100 % gesetzt wurde. (Abb. 1)

3.2.2 Auswertung der Herzfrequenz und Blutdruckveränderungen.

Die Herzfrequenz in Ruhe, unter Belastung und während der Erholungsphase wurde aus mindestens drei, meist sechs Herzaktionen errechnet. Zur vergleichenden Beurteilung wurde die Ruhefrequenz, die Frequenz im Stehen, die Frequenz nach ein, zwei und drei Belastungsminuten (der Frequenzwert nach drei Belastungsminuten konnte von allen 20 Patienten gewonnen werden, während die Frequenzwerte für vier, fünf und sechs Minuten von einigen Patienten wegen vorzeitigem Abbruch nicht vorlagen) sowie nach jeder Minute der Erholungsphase bewertet. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde in Ruhe, am Ende der Belastungsphase und nach fünfminütiger Erholungsphase gemessen und bewertet.

3.2.3 Bewertung der subjektiven Beschwerden und der Nebenwirkungen der Medikamente.

Auftreten und Veränderungen der Angina pectoris-Beschwerden, Veränderungen der Belastungstoleranz, Schweißausbruch, Dyspnoe sowie die aufgetretenen Nebenwirkungen von Medikamenten wurden bei allen Arbeitsversuchen protokolliert.

3.3 Versuchsanordnung.

Bei jedem Patienten wurden an einem Tage zwei Arbeitsversuche durchgeführt, ein Leerversuch und ein Medikamentenversuch. Damit war jeder

Patient seine eigene Kontrolle. Da die Reproduzierbarkeit der Ischämiereaktion bei jedem Patienten in mehreren Arbeitsversuchen vor Beginn der Studie bereits gesichert war, konnte auf Auslaßversuche verzichtet werden (48).

Sämtliche Arbeitsversuche wurden nachmittags zwischen 13 Uhr 30 und 17 Uhr durchgeführt. Damit wurde der Forderung von Blümchen entsprochen, daß bei Medikamentenprüfungen bei Patienten mit Koronarinsuffizienz tageszeitliche Schwankungen im Belastungs-EKG berücksichtigt werden müssen (24).

3.3.1 Fendilin im Akutversuch.

Die Prüfung des Fendilin im Akutversuch wurde als Doppelblindstudie durchgeführt, wobei die Entschlüsselung erst nach Fixierung aller Ergebnisse erfolgte. Dieser Teil der Studie wurde wie folgt durchgeführt:
1. Tag: Leerversuch, anschließend 30 Minuten Pause. Nach oraler Gabe von 300 mg (= sechs Dragees) des Medikamentes erfolgte nach 135 Minuten der Medikamentenversuch, da nach dieser Zeit aufgrund pharmakologischer Daten die höchsten Wirkspiegel zu erwarten waren. Die gleiche Versuchsanordnung wurde an einem anderen Tage mit gleichaussehenden Plazebo-Dragees angewandt, wobei entsprechend der Doppelblindmethode weder dem Untersucher noch dem Patienten bekannt war, an welchem Tage die Substanz Fendilin beziehungsweise die Plazebo-Dragees zur Anwendung kamen. Zwischen Medikamenten- und Plazeboversuch lag mindestens eine Woche.

3.3.2 Molsidomin im Akutversuch.

Die Arbeitsversuche mit Molsidomin wurden ebenfalls eine Woche nach dem letzten Akutversuch mit Fendilin beziehungsweise Plazebo durchgeführt. Dabei wurden dem Patienten 30 Minuten nach dem Leerversuch 2 mg Molsidomin oral verabfolgt. Eine Stunde später erfolgte der Medikamentenversuch. Der Zeitabstand von 60 Minuten zwischen Medikamenteneinnahme und Arbeitsversuch wurde aufgrund vorliegender pharmakologischer und klinischer Daten gewählt (26, 65).

Die Prüfung von Molsidomin erfolgte in einer offenen Studie.

3.3.3 Fendilin im Langzeitversuch.

Es ist Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit aus medizinischen und humanitären Gesichtspunkten nicht zuzumuten, im Rahmen einer an sich wünschenswerten Doppelblindstudie vier Wochen lang Plazebo einzunehmen. Daher erfolgte der dritte Teil der Studie - die Wirksamkeit des Fendilin nach Langzeitbehandlung - ebenfalls im offenen Versuch. Alle Patienten erhielten vier Wochen lang täglich die vom Hersteller angegebene Tagesdosis von 150 mg Fendilin, verteilt auf drei Einzeldosen zu 50 mg. Es war den Patienten erlaubt, bei Angina pectoris-Anfällen Nitratpräparate zu nehmen. Bei Durchführung der Arbeitsversuche mußten die Patienten jedoch mindestens 24 Stunden ohne die letztgenannten Medikamente sein.

Die Arbeitsversuche zum dritten Teil wurden wie folgt durchgeführt:

1. Arbeitsversuch nach vierwöchiger Einnahme von 3 x 50 mg Fendilin täglich. Anschließend 30 Minuten Pause. Vor diesem Arbeitsversuch hatten die Patienten die Tagesdosis von 150 mg Fendilin bereits eingenommen. Die letzte Medikamenteneinnahme erfolgte mindestens zwei Stunden vor dem Arbeitsversuch.
2. Nach Einnahme von 300 mg Fendilin wurde 135 Minuten später der zweite Arbeitsversuch durchgeführt.

Diese Versuchsanordnung entsprach im Ablauf der des ersten Teiles der Studie und ermöglichte einen besseren Vergleich der Ergebnisse des dritten Teiles mit denen des ersten Teiles.

3.3.4 Übersicht über den Versuchsablauf, den jeder Patient durchführen mußte.

Jeder Patient hatte entsprechend der Versuchsanordnung acht Arbeitsversuche bei gleicher Belastungshöhe und Belastungsdauer durchzuführen.

Arbeitsversuch 1 (AV 1) - Leerversuch
Arbeitsversuch 2 (AV 2) - 135 Minuten nach oraler Gabe von 300 mg Fendilin beziehungsweise Plazebo
Arbeitsversuch 3 (AV 3) - Leerversuch
Arbeitsversuch 4 (AV 4) - 135 Minuten nach oraler Gabe von 300 mg Fendilin beziehungsweise Plazebo
Arbeitsversuch 5 (AV 5) - Leerversuch
Arbeitsversuch 6 (AV 6) - 60 Minuten nach oraler Gabe von 2 mg Molsidomin

Arbeitsversuch 7 (AV 7) - nach vierwöchiger Einnahme von täglich dreimal 50 mg Fendilin

Arbeitsversuch 8 (AV 8) - 135 Minuten nach zusätzlicher Gabe von 300 mg Fendilin.

Nach Entschlüsselung des Doppelblindversuches mit Fendilin wurden sämtliche Plazeboversuche unter AV 2 und sämtliche Arbeitsversuche mit Fendilin im Akutversuch unter AV 4 zusammengefaßt und entsprechend in den Tabellen aufgeführt.

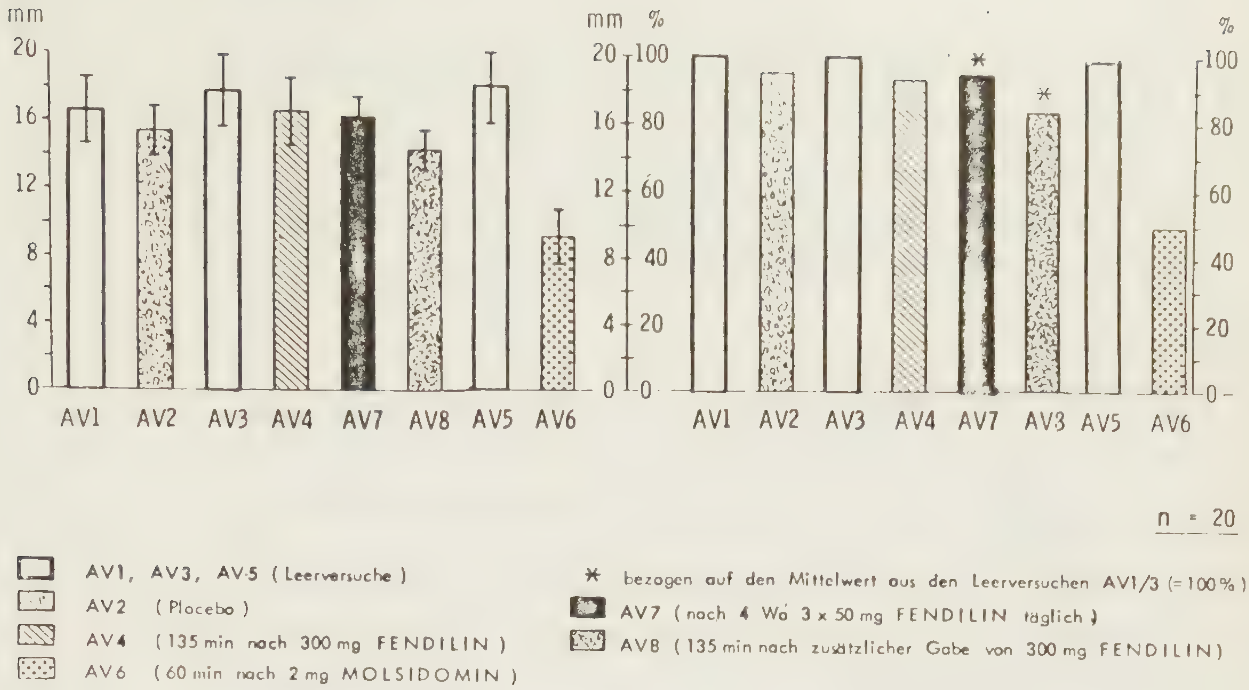


Abb. 2 : Ischämische ST - Streckensenkung im Belastungs - EKG vor und nach oraler Gabe von FENDILIN im Akut und Langzeitversuch und nach oraler Gabe von MOLSIDOMIN im Akutversuch.

Die Abbildung zeigt deutlich, daß Fendilin weder im Akutversuch noch nach Langzeitbehandlung eine Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG bewirkt. Nach vier Wochen Vorbehandlung mit 3 x 50 mg und zusätzlicher Gabe von 300 mg der Substanz (AV 8) zeigt sich ein leichter Rückgang der ST-Streckensenkung.

4. Ergebnisse.

4.1 Von 23 Patienten, bei denen die Versuchsreihe begonnen wurde, mußten zwei wegen mangelnder Kooperation und einer wegen unter Belastung auftretender ventrikulärer Tachykardie ausgeschlossen werden. Insgesamt konnten 160 Arbeitsversuche ausgewertet werden.

4.2 ST-Streckenverhalten im Belastungs-EKG.

4.2.1 Doppelblindstudie mit Fendilin im Akutversuch.

Der Mittelwert der ischämischen ST-Senkung im Belastungs-EKG von 20 Patienten ergab für den Leerversuch AV 1 16,5 mm (= 100 %), für den Plazeboversuch AV 2 15,3 mm (= 95 %). Im Leerversuch AV 3 vor Fendilin-Gabe betrug die mittlere ST-Senkung 17,7 mm (= 100 %), im Medikamentenversuch AV 4 135 Minuten nach 300 mg Fendilin 16,5 mm (= 93 %). Der Vergleich zwischen dem Leerversuch AV 1 und dem Medikamentenversuch (AV 4) ergab keinen Unterschied. Die zahlenmäßigen Werte sind den Tabellen 2 und 3, die graphische Darstellung der Abbildung 2 zu entnehmen.

Der Vergleich des Mittelwertes aus den beiden Leerversuchen mit dem Plazeboversuch zeigte keine statistische Signifikanz, der Vergleich mit dem Fendilinversuch ergab eine schwache Signifikanz (2p 0,05). Der Unterschied zwischen Plazeboversuch und Fendilinversuch war dagegen nicht signifikant (vergleiche Tabelle 5). Die Einzelwerte zeigten, daß 10 der 20 Patienten im Medikamentenversuch eine Besserung der ischämischen ST-Senkung aufwiesen,die im Vergleich zu denen aus den Leerversuchen AV 1 und AV 3

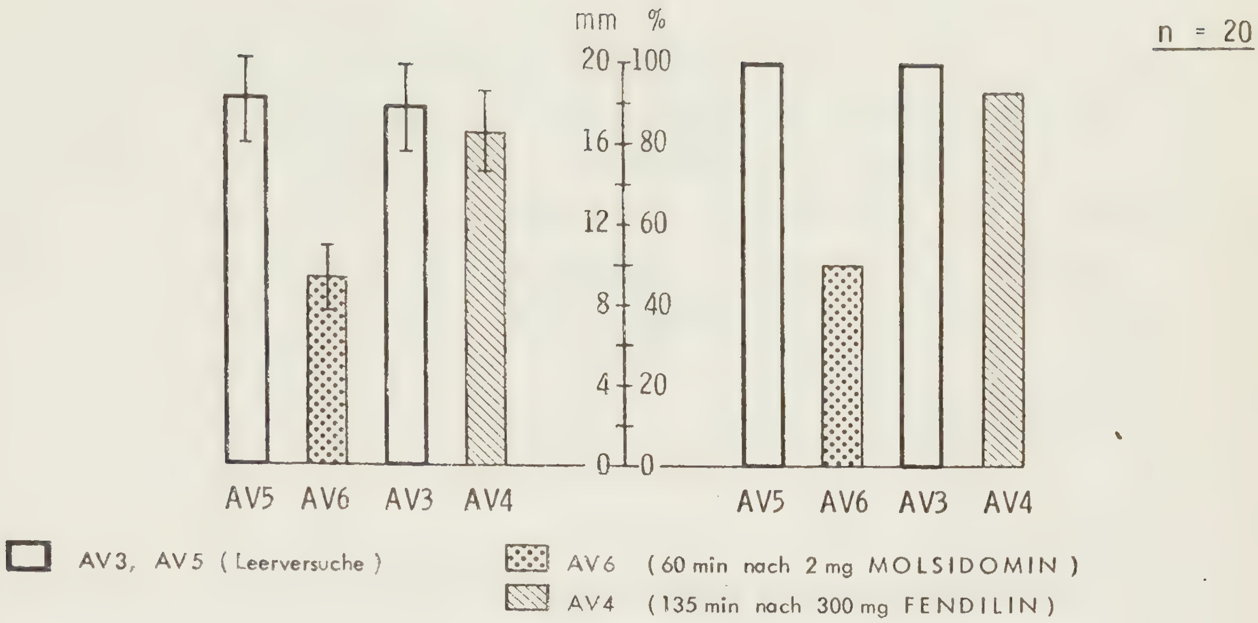


Abb. 3 : Ischämische ST - Streckensenkung im Belastungs - EKG vor und nach oraler Gabe von MOLSIDOMIN und FENDILIN im Akutversuch.

Die Abbildung zeigt den Rückgang der ischämischen ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG um fast 50 % nach Gabe von Molsidomin im Akutversuch (AV 6). Fendilin dagegen bewirkt im Akutversuch nur eine Besserung der ST-Streckensenkung um 7 % (AV 4).

zwischen 1 und 4 mm betrug. Bei 10 Patienten wurde eine Verschlechterung beziehungsweise keine Änderung der ischämischen ST-Senkung nachgewiesen.

4.2.2 Molsidomin im Akutversuch.

Im Vergleich zum Leerversuch AV 5 konnte bei allen 20 Patienten im Medikamentenversuch AV 6 nach Molsidomingabe eine Verbesserung der ischämischen ST-Streckensenkung festgestellt werden. Der Mittelwert der ST-Senkung im Leerversuch AV 5 betrug 18,1 mm (= 100 %), 60 Minuten nach 2 mg Molsidomin ergab die mittlere ST-Streckensenkung in AV 6 einen Wert von 9,2 mm (= 50,8 %).

Der Unterschied beider Mittelwerte ist hoch signifikant ($2\ p < 0{,}001$) und entspricht einer Besserung der ischämischen ST-Senkung im Belastungs-EKG um annähernd 50 % nach Gabe einer Einzeldosis von 2 mg Molsidomin. Die entsprechenden Zahlen und Darstellungen finden sich in den Tabellen 2, 4, 5 und in Abbildung 3.

4.2.3 Fendilin im Langzeitversuch.

In diesem Teil der Studie wurde aus den Arbeitsversuchen von 20 Patienten nach vierwöchiger Therapie mit täglich 3 x 50 mg Fendilin im AV 7 ein Mittelwert der ST-Senkung von 16,2 mm ermittelt. Im Vergleich zu den Leerversuchen AV 1 und AV 3 war auch in diesem Arbeitsversuch bei 10 Patienten die ischämische ST-Streckensenkung unverändert beziehungsweise verschlechtert, während 10 Patienten eine Verbesserung zeigten.

Bezogen auf den Mittelwert aus den Leerversuchen AV 1 und AV 3 (= 100 %) errechnet sich für den AV 7 eine ST-Senkung auf 94 % des Leerwertes. Dies entspricht der Besserung der ischämischen ST-Senkung nach Gabe von Fendilin im Akutversuch und ist als Variationsbreite aufzufassen. Der Unterschied ist nicht signifikant (vergleiche Tabelle 2, 3, 5 und Abbildung 2).

Nach einer zusätzlichen Einzeldosis von 300 mg Fendilin ergab die mittlere ST-Senkung aus AV 8 einen Wert von 14,3 mm beziehungsweise 83 % bezogen auf den Mittelwert aus den Leerversuchen AV 1 und AV 3 (= 100 %). Dieser Unterschied, der einer Besserung der ischämischen ST-Senkung um 17 % entspricht, ist statistisch signifikant ($2p < 0{,}05$).

Vergleicht man den Mittelwert der ST-Streckensenkung aus AV 7 nach Langzeitbehandlung mit Fendilin mit dem aus AV 8, bei dem zusätzlich 300 mg Fendilin gegeben wurden, so ergibt sich für AV 7 ein Wert von 16,2 mm (= 100 %) und für AV 8 ein Wert von 14,3 mm (= 89 %). Dieser Unterschied ist schwach signifikant ($2p < 0{,}05$).
13 Patienten zeigten im AV 8 eine Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung im Vergleich zum AV 7, während bei sieben Patienten die ST-Senkung unverändert beziehungsweise verschlechtert war. Die zahlenmäßige und graphische Darstellung der genannten Werte ist den Tabellen 2, 3, 5 und der Abbildung 2 zu entnehmen.

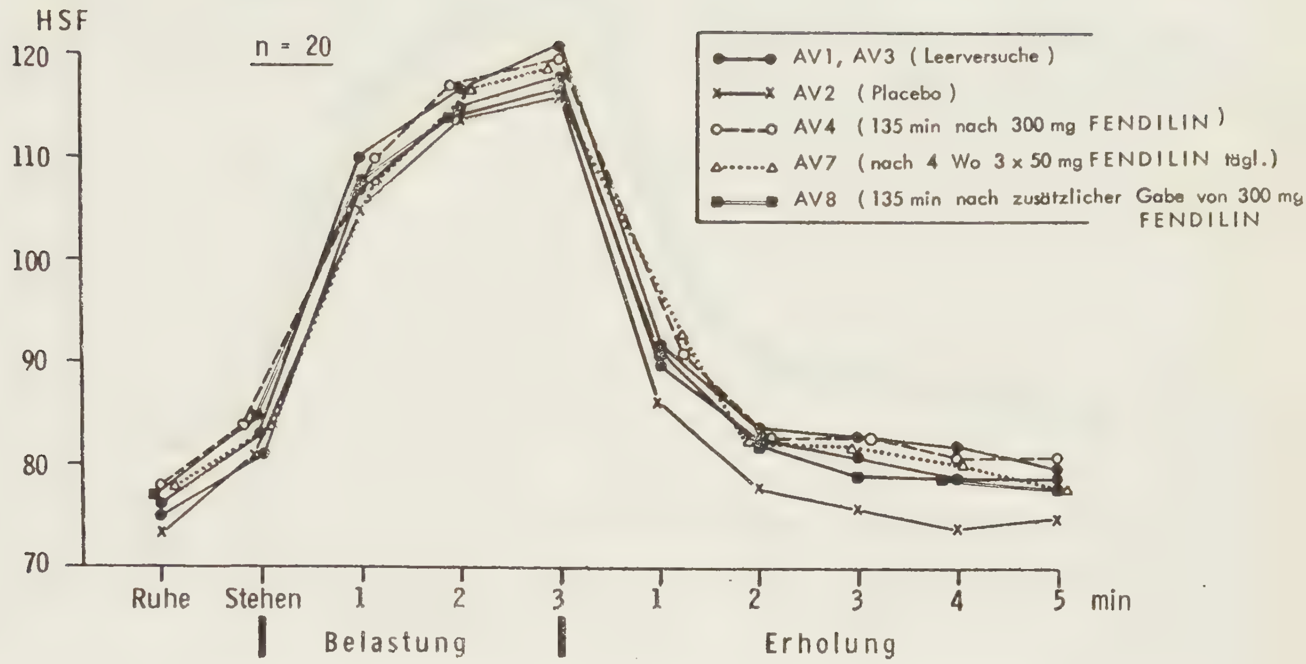


Abb. 4 : Herzfrequenz vor und nach oraler Gabe von FENDILIN im Akut- und Langzeitversuch .

Im Vergleich zu den Leerversuchen bewirkt Fendilin weder im Akutversuch noch im Langzeitversuch eine wesentliche Änderung der Herzfrequenz.

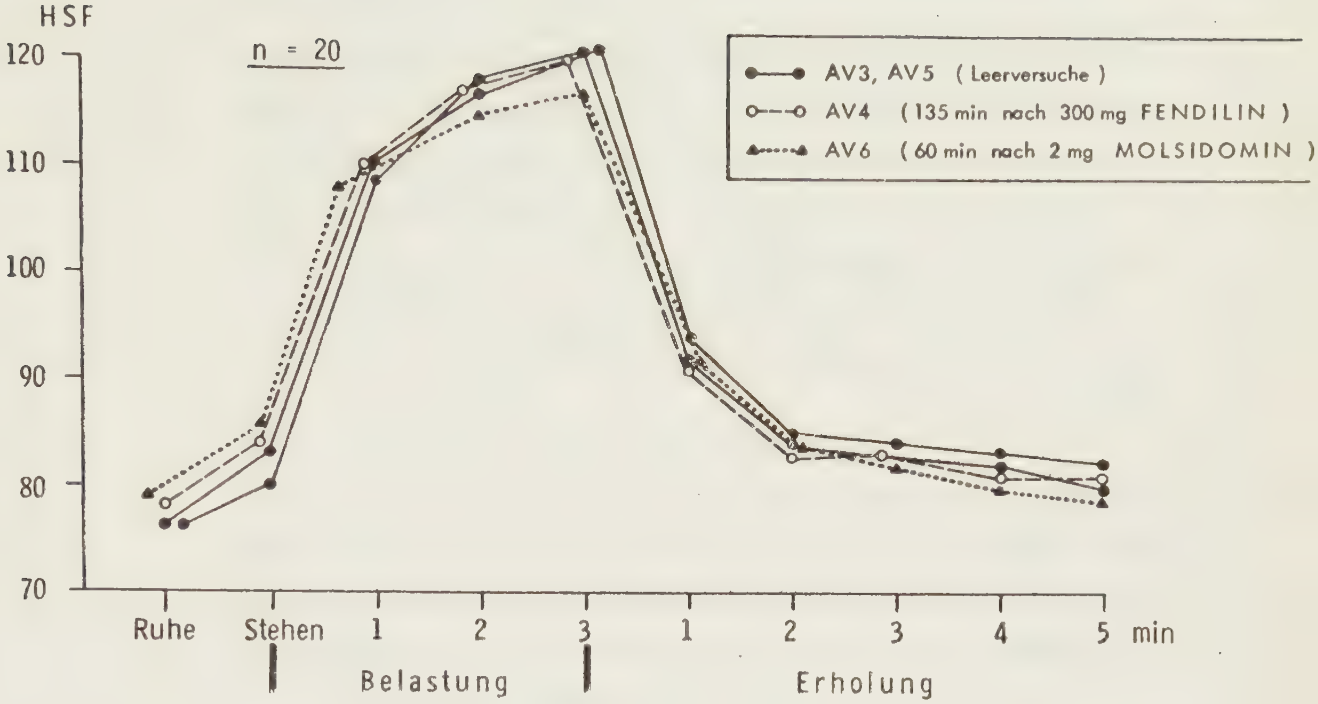


Abb. 5 : Herzfrequenz vor und nach oraler Gabe von FENDILIN und MOLSIDOMIN im Akutversuch

Die Abbildung zeigt den Anstieg der Herzfrequenz im Stehen sowie den leichten Frequenzrückgang unter Belastung nach Gabe von Molsidomin im Akutversuch. Fendilin bewirkt keine wesentliche Änderung der Herzfrequenz im Akutversuch.

4.3 Herzfrequenzverhalten.

4.3.1 Herzfrequenzverhalten in der Doppelblindstudie mit Fendilin.

Der Vergleich zwischen dem Leerversuch AV 1 und dem Plazeboversuch AV 2 zeigte keine wesentliche Änderung der mittleren Herzfrequenz in Ruhe, im Stehen und während der Belastung. In der Erholungsphase wurde nach Plazebogabe in allen fünf Erholungsminuten ein Frequenzabfall zwischen vier und sechs Schlägen/min gemessen.

Die Herzfrequenzmessung nach Gabe von 300 mg Fendilin im AV 4 ergab im Vergleich zum Leerversuch AV 3 weder in Ruhe und im Stehen noch in der Belastungs- und Erholungsphase einen statistisch signifikanten Unterschied (vergleiche Tabelle 6, 7, 10 und Abbildung 4).

4.3.2 Herzfrequenzverhalten im Akutversuch mit Molsidomin.

Der Vergleich der Ruhefrequenz zeigte vor und nach Molsidomingabe keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dagegen zeigte die mittlere Frequenz im Stehen nach Medikamentengabe einen Anstieg auf 86/min (= +7,5 %) im Vergleich zu 80/min im Leerversuch. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($2p < 0{,}005$). Während der zweiten und dritten Belastungsminute ergab sich unter Molsidominwirkung ein leichter Frequenzabfall um 3 beziehungsweise 4 Schläge/min im Vergleich zum Leerversuch.

In der Erholungsphase waren signifikante Unterschiede zwischen Leerversuch und Medikamentenversuch nicht festzustellen (vergleiche Tabellen 8, 9, 10 und Abbildung 5).

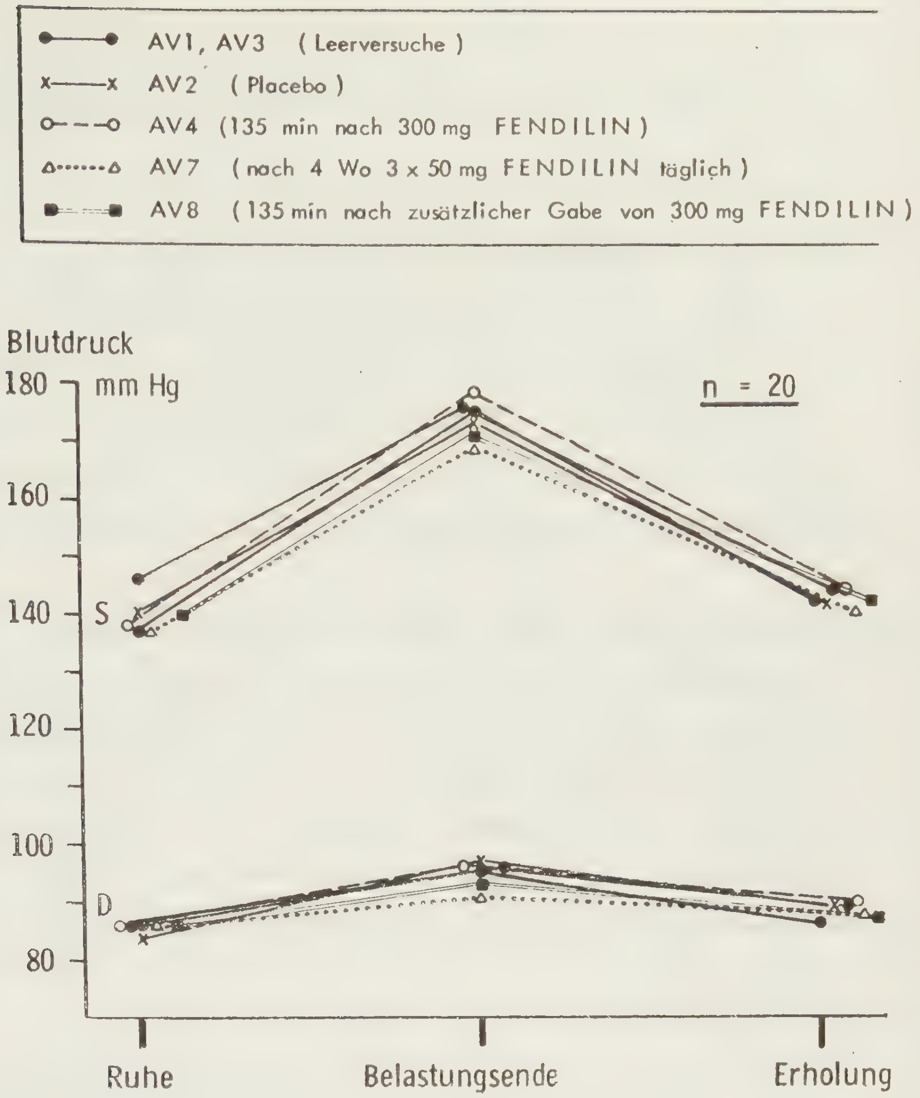


Abb. 6 : Blutdruck vor und nach oraler Gabe von FENDILIN im Akut- und Langzeitversuch .

Im Akut- und Langzeitversuch mit Fendilin ergibt sich keine Veränderung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich zu den Leerversuchen.

4.3.3 Herzfrequenzverhalten im Langzeitversuch mit Fendilin.

Die nach vierwöchiger Behandlung mit täglich 3 x 50 mg Fendilin im AV 7 gewonnen Werte für die Herzfrequenz wurden verglichen mit denen, die während des Leerversuches AV 3 ermittelt wurden. Der statistische Vergleich der Mittelwerte aus beiden Arbeitsversuchen ergab weder in Ruhe und im Stehen noch unter Belastung und in der Erholungsphase signifikante Unterschiede.

Das gleiche Ergebnis zeigte sich nach zusätzlicher Gabe von 300 mg Fendilin im AV 8 im Vergleich zum Leerversuch AV 3. Auch hier ergab die statistische Analyse der mittleren Herzfrequenzen aus AV 3 und AV 8 in der Ruhe-, Steh-, Belastungs- und Erholungsphase keinen signifikanten Unterschied (vergleiche Tabelle 6, 7, 10 und Abbildung 4).

4.4 Blutdruckverhalten.

4.4.1 Blutdruckverhalten in der Doppelblindstudie mit Fendilin.

Die im AV 1 bis AV 4 ermittelten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe, nach Belastung und am Ende der Erholungsphase sind dargestellt in den Tabellen 11, 12, 15 und in Abbildung 6. Signifikante Unterschiede ergaben sich nur für die systolische Blutdrucksenkung von 146 auf 138 mmHg (= 5,5 %, $2p < 0,001$) in Ruhe nach Gabe von 300 mg Fendilin im Vergleich zu dem vorangegangenen Leerversuch. Die Analyse der übrigen Blutdruckwerte nach Medikamenteneinnahme ergab keine wesentliche Abweichung von den im Leerversuch gewonnen Daten.

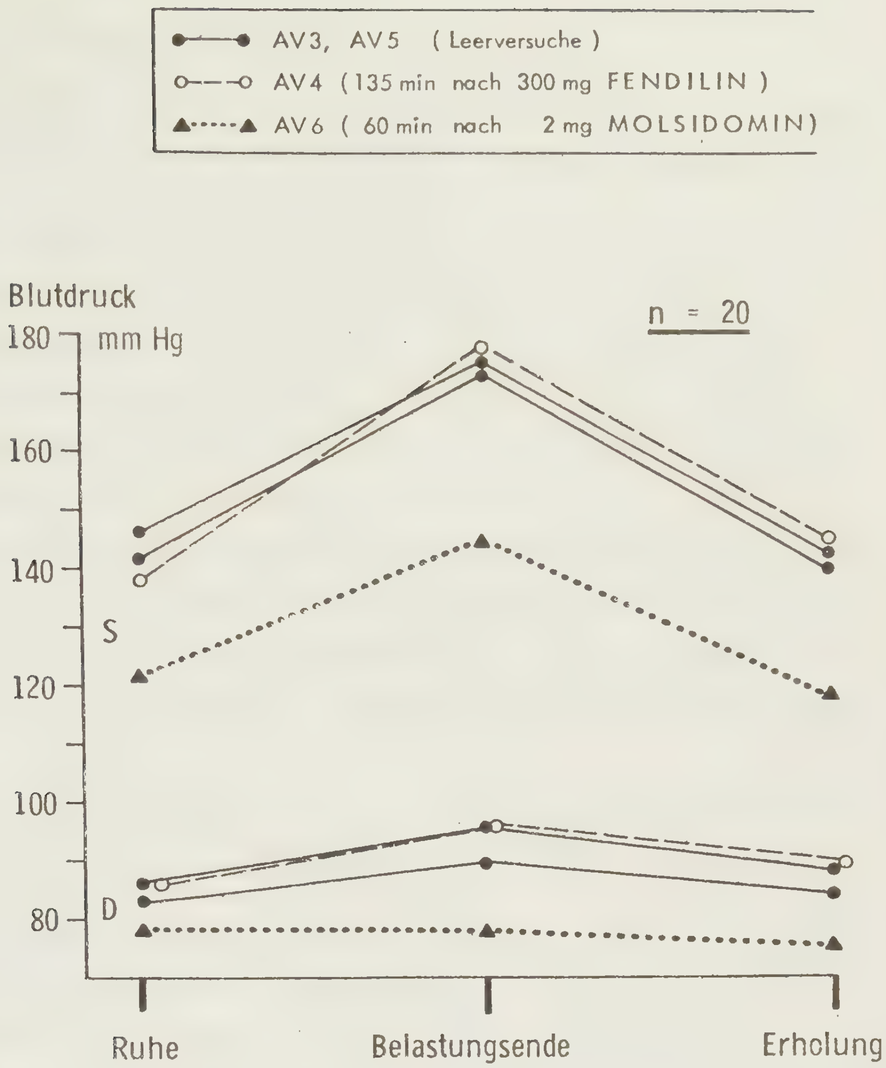


Abb. 7 : Blutdruck vor und nach oraler Gabe von FENDILIN und MOLSIDOMIN im Akutversuch

Die Abbildung zeigt die signifikante Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte ($2p < 0,001$) in Ruhe, nach Belastung und Erholung im Akutversuch mit Molsidomin. Nach Gabe von Fendilin im Akutversuch ergibt sich dagegen keine Änderung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

4.4.2 Blutdruckverhalten im Akutversuch mit Molsidomin

Im Gegensatz zum Akutversuch mit Fendilin zeigte sich nach Gabe von 2 mg Molsidomin sowohl systolisch als auch diastolisch ein deutlicher Blutdruckabfall, der in Ruhe, nach Belastung und am Ende der Erholungsphase nachzuweisen war. Der Unterschied zum Leerwert war sowohl für den systolischen Blutdruck in Ruhe, nach Belastung und Erholung als auch den diastolischen Blutdruck hoch signifikant ($2p < 0,001$). Die einzige Ausnahme bildete der diastolische Ruheblutdruck, der zwar ebenfalls einen Abfall von 5 mmHg im Vergleich zum Leerversuch zeigte, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Wie aus den Tabellen 13, 14 und der Abbildung 7 zu entnehmen ist, betrug die systolische Blutdrucksenkung in Ruhe 19 mmHg (= 14 %), nach Belastung 29 mmHg (= 17 %), nach 5 Minuten Erholung 22 mmHg (= 16 %). Diastolisch war der Ruheblutdruck um 5 mmHg (= 7 %), nach Belastung um 12 mmHg (= 14 %) und nach 5 Minuten Erholung um 9 mmHg (= 11 %) gesenkt.

4.4.3 Blutdruckverhalten im Langzeitversuch mit Fendilin.

Die im AV 7 nach vierwöchiger Therapie mit 3 x 50 mg Fendilin und im AV 8 nach zusätzlicher Gabe von 300 mg Fendilin ermittelten Blutdruckwerte wurden mit denen des Leerversuchs AV 3 verglichen. Der systolische Ruheblutdruck war im AV 7 um 9 mmHg (= 6 %) niedriger als im AV 3. Dieser Unterschied zeigte statistische Signifikanz ($2p < 0,005$). Abgesehen von diesem Einzelwert

zeigte die Auswertung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte aus den Medikamentenversuchen AV 7 und AV 8 im Vergleich zu dem Leerversuch AV 3 keine signifikanten Unterschiede.

Die zahlenmäßige und graphische Darstellung sowie die statistische Auswertung finden sich in den Tabellen 13, 14, 15 und in der Abbildung 7.

4.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen ernsthafter Natur, die zu einem Abbruch der Versuchsreihe gezwungen hätten, konnten weder nach Gabe von Fendilin noch von Molsidomin beobachtet werden. Nach der relativ hohen Dosis von 300 mg Fendilin, die im Akutversuch gegeben wurde, klagte keiner der Patienten über subjektive Nebenwirkungen.

Auch nach 2 mg Molsidomin berichtete keiner der Patienten über Nebenwirkungen, insbesondere wurde nicht über Kopfschmerzen wie nach Nitraten geklagt.

Nach Langzeittherapie mit täglich 3 x 50 mg Fendilin klagten die Patienten Nr. 1 und Nr. 10 über uncharakteristische Oberbauchbeschwerden mit Druckgefühl im rechten Oberbauch und Völlegefühl. Bei beiden Patienten war klinisch eine Hepatomegalie bekannt, die Untersuchung der Transaminasen, der Gamma-Glutamyl-Transferase und der alkalischen Phosphatase zeigte bei beiden Patienten vor und nach der Therapie mit Fendilin Normalwerte. Die Patientin Nr. 7 klagte nach dreiwöchiger Einnahme von 3 x 50 mg Fendilin über Leeregefühl im Kopf, Schwindelgefühl und über ein Gefühl der Zungenschwere, das zu Sprachschwierigkeiten ge-

führt habe. Die Patientin führte die Medikation trotzdem zu Ende. Nach Absetzen des Fendilin bildete sich das Beschwerdebild vollständig zurück.

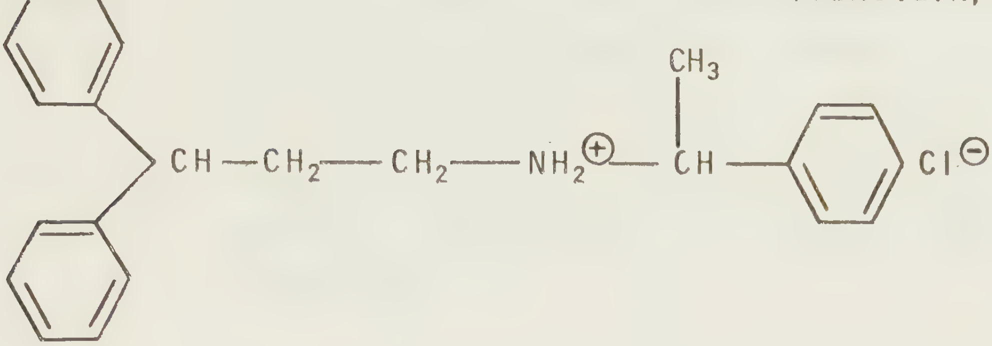
4.6 Angina pectoris-Beschwerden.

Die subjektiven Angaben der Patienten über Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden unter Akut- und Langzeittherapie mit Fendilin ließen keine eindeutige Tendenz im Sinne einer wesentlichen Besserung beziehungsweise Verschlechterung erkennen. Dagegen gaben 18 der 20 Patienten nach Molsidomin eine wesentliche Besserung der Angina pectoris-Beschwerden während der Belastung und der Erholungsphase an. Die Patienten Nr. 1 und Nr. 6 berichteten über unverändert starke Angina pectoris-Beschwerden nach Molsidomin-Gabe.

Eine Übersicht über die Nebenwirkungen und die Veränderungen der Angina pectoris-Beschwerden findet sich in Tabelle 16.

N - (2 - Benzhydryl - Äthyl) - N - (1 - Phenyl - Äthyl) - Amin - Hydrochlorid

(FENDILIN, SENSIT®)



N - Äthoxycarbonyl - 3 - Morpholinosydnonimin

(MOLSIDOMIN, CORVATON®)

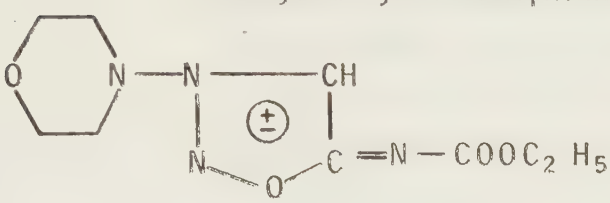


Abb. 8 : Strukturformeln der untersuchten Substanzen

5. Diskussion.

5.1 Pharmakologische Wirkungen des Fendilin.

Fendilin gehört als N-(2-Benzhydril-Äthyl)-N-(1-Phenyl-Äthyl-amin)-HCl chemisch zur Gruppe der Diphenylpropylamine, der zum Beispiel auch das Prenylamin (Segontin[R]) angehört. Entsprechend seinem Wirkmechanismus wird Fendilin der Gruppe der Kalziumantagonisten zugeordnet (13, 17) (Abbildung 8).

Der Angriffspunkt der Substanz ist der elektromechanische Kopplungsvorgang in der Myokardfaser. Durch die Erregung an der Herzmuskelfasermembran wird ein Kalziumeinstrom aus dem Extrazellulärraum ins Faserinnere bewirkt, gleichzeitig mit einer Kalziumfreisetzung aus intrazellulären Depots (13, 17). Dadurch wird die kalziumabhängige Myofibrillen-ATPase aktiviert (19), die die in Adenosintriphosphat (ATP) gebundene chemische Energie in mechanische Arbeit überführt. Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Fleckenstein (13, 17) hemmen spezifische Kalziumantagonisten wie Fendilin dosisabhängig den transmembranen Kalziumeinstrom in die Myokardzellen, so daß die kalziumabhängige ATPase weniger ATP in mechanische Arbeit transformiert. Auf diese Weise wird eine Dämpfung des oxydativen Stoffwechsels im Myokard und damit eine Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bewirkt.

Die kalziumantagonistische Wirkung betrifft nur den Tätigkeitsstoffwechsel, nicht aber den Erhaltungsstoffwechsel des Herzens (13, 40). Darüber hinaus vermindern schon kleine Dosen eines

Kalziumantagonisten den kalziumabhängigen kontraktilen Grundtonus der glatten Muskulatur der Koronararterien und der Arteriolen im großen Kreislauf. Daraus ergibt sich eine Dilatation der Koronargefäße und eine Entlastung des Herzens durch periphere arterielle Blutdrucksenkung (13, 17, 40). Aus diesen drei Mechanismen - Dämpfung des oxydativen Tätigkeitsstoffwechsels, Dilatation der Koronararterien, verminderte Pumparbeit durch periphere Blutdrucksenkung - ergibt sich nach Fleckenstein die koronartherapeutische Wirksamkeit der Kalziumantagonisten (13, 17). Sie alle bewirken eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens beziehungsweise eine Verbesserung der Sauerstoffzufuhr.

Kukovetz ermittelte in Tierversuchen folgende Wirkungen des Fendilin (44, 45, 46):

1. Ausgeprägte, langanhaltende koronarerweiternde Effekte in einer Dosis, die ohne wesentlichen Einfluß auf myokardiale Kontraktilität und Herzfrequenz bleibt.

2. Schwache antiadrenerge Wirkung am Herzen ohne spezifische ß-Rezeptoren-blockierende Wirkung.

3. Hemmung der Phosphodiesteraseaktivität mit daraus resultierender verminderter Spaltung des zyklischen Adenosinmonophosphat (AMP). Das zyklische AMP seinerseits bewirkt eine Koronardilatation.

4. Steigerung des myokardialen Wirkungsgrades unter Sauerstoffmangelbedingungen durch Erhöhung der Anoxietoleranz.

Ebenfalls in Tierversuchen wiesen Ciplea und Mitarbeiter kürzlich kardioprotektive Effekte des Fendilin bei Isoproterenol-bedingten Myokardnekrosen im Rattenherzen nach (11).

Knoche konnte nach Langzeitbehandlung mit Fendilin eine Bildung von Koronarkollateralen an Hundeherzen feststellen, die im Vergleich zum unbehandelten Kollektiv deutlich vermehrt war (38).

Die Autoren Sprügel und Mitarbeiter untersuchten den kalziumantagonistischen Effekt von Fendilin auf Tonus und Beweglichkeit der glatten Darmmuskulatur. Dabei konnten die Autoren den kalziumantagonistischen Effekt von Fendilin als molekularen Grundmechanismus bestätigen. Die von Kukovetz (46) für Fendilin angenommene Hemmung der Phosphodiesterase und die dadurch bedingte Steigerung des Gehaltes an zyklischem AMP wird von den genannten Autoren zumindest im Hinblick auf die glatte Darmmuskulatur widerlegt (69).

Vor dem Hintergrund dieser tierexperimentellen Befunde werden im folgenden Kapitel die Therapieergebnisse diskutiert, die durch die klinischen Versuche der vorliegenden Studie und der Arbeiten anderer Autoren ermittelt wurden.

5.2 Klinische Wirkungen des Fendilin.

5.2.1 Akutversuche mit Fendilin.

Die Akutversuche mit Fendilin bei 20 Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit haben ergeben, daß mit einer Einzeldosis von 300 mg - das entspricht der sechsfachen üblichen

Einzeldosis und der zweifachen Tagesdosis, wie sie vom Hersteller angegeben wird - keine wesentliche Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG erreicht werden kann.

In der Literatur sind Ergebnisse über Akutversuche mit Fendilin bisher nicht bekannt geworden.

Die Wirksamkeit des Fendilin im Akutversuch kann jedoch verglichen werden mit der anderer Substanzen, die wie Fendilin als spezifische Kalziumantagonisten eingeordnet werden.

Es ergab sich für die Substanz Prenylamin, die wie Fendilin in die Gruppe der Diphenylpropylamine einzuordnen ist, 30 Minuten nach oraler Gabe von 240 mg keine gesicherte Wirkung auf die Ischämiereaktion im Belastungs-EKG (39).

Verapamil bewirkte 60 Minuten nach intravenöser Applikation von 5 mg dagegen eine Besserung der ST-Streckensenkung um 35 % (28).

Loos konnte 1971 30 Minuten nach oraler Gabe des Kalziumantagonisten Nifedipin in einer Dosis von 20 mg bei gleicher Versuchsanordnung wie in der vorliegenden Arbeit eine Rückbildung der ischämischen ST-Streckensenkung um fast 50 % nachweisen (47).

5.2.2 Langzeitversuche mit Fendilin.

Die vorgelegten Ergebnisse im Langzeitversuch mit Fendilin lassen sich mit denen vergleichen, die andere Autoren bei längerer Therapie mit dieser Substanz ermittelt haben.

Überwiegend wurden dabei subjektive Kriterien wie Schwere und Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle, "Nitroverbrauch" und subjektive Leistungsfähigkeit zur Beurteilung herangezogen (1, 12, 51, 53, 55, 66).

Auch wenn in diesen Studien zum Teil versucht wurde, suggestive Einflüsse durch Anwendung der Doppelblindtechnik zu vermeiden, lassen sich jedoch mögliche endoanästhetische, analgetische, sedierende und psycholeptische Effekte des applizierten Koronartherapeutikums nicht ausschließen (39).

Hammer bewertete zusätzlich zu den genannten subjektiven Kriterien die Veränderung der Belastbarkeit am Fahrradergometer und konnte nach Fendilintherapie eine Steigerung der Belastungstoleranz um 44,4 % feststellen (21).

Eine Untersuchung mit 11 Patienten von Spiel und Enenkel ergab nach 25-tägiger Therapie mit 4 x 50 mg Fendilin im Vergleich zum Ausgangs-EKG eine Abnahme der ST-Streckensenkung während und nach Belastung bei sechs Patienten, während bei zwei Patienten das Belastungs-EKG unverändert und bei drei Patienten verschlechtert war. Eine Quantifizierung der ischämischen ST-Senkung wurde von den Autoren abgelehnt, weil sie darin eine Überforderung des ergometrischen Arbeitsversuches sahen (68).

Derselbe Autor hat in einer neueren Untersuchung die Wirksamkeit von 200 mg Fendilin pro Tag verglichen mit der von Langzeitnitraten. Als Beurteilungskriterium diente das Verhalten der ischämischen ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG.

Im Leerversuch wurden die Patienten unter Beibehaltung der Langzeitnitratbehandlung belastet. Die anschließende Therapie mit Fendilin wurde vier Wochen durchgeführt, anschließend erfolgte der Arbeitsversuch unter Fendilinbehandlung. Die Arbeitsversuche unter der Behandlung mit Langzeitnitraten und unter Fendilin wurden jeweils zwei Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme durchgeführt, wobei die Patienten "symptomlimitiert" maximal belastet wurden. Die Autoren konnten bei dieser Untersuchung eine signifikante Abnahme der ST-Streckensenkung nach Fendilintherapie sowohl bei einer Belastung mit 50 Watt als auch bei einer Belastung mit 100 Watt feststellen (67). Weitergehende Angaben über die Sicherung der koronaren Herzkrankheit bei den 21 untersuchten Patienten, über die bei der Untersuchung angewandte Methode und über das quantitative Ausmaß der ischämischen ST-Streckensenkung werden in der zitierten Arbeit nicht gemacht.

König und Schneider beobachteten im Rahmen einer Doppelblindstudie (39 Patienten erhielten vier Wochen lang 3 x 40 mg Verapamil, 40 Patienten erhielten im selben Zeitraum 3 x 50 mg Fendilin täglich) in der Fendilingruppe eine Verbesserung der ST-Senkung im Belastungs-EKG um 43,5 %, in der Verapamil-Gruppe nur um 18,2 % (41).

Eine positive Beeinflussung der ST-Streckensenkung im Ruhe- und Belastungs-EKG stellte Schmidt-Voigt bei 78 von 150 Patienten nach vierwöchiger Therapie mit Fendilin fest (61). Nähere Angaben über die Sicherung der Diagnose der koronaren Herzkrankheit bei den 150 untersuchten Patienten werden in der zitierten Arbeit nicht gemacht. Zur Beurteilung der Medikamentenwirkung wurde der Mittelwert der ST-Streckensenkung in Ruhe und unter Belastung vor, während und nach der Therapie herangezogen. Die Behandlungsergebnisse wurden aufgegliedert nach den qualitativen Merkmalen "gebessert" und "unverändert" und in Prozent angegeben.

Gill und Schneider untersuchten den therapeutischen Effekt des Fendilin in einem gekreuzten Doppelblindversuch an 60 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Die Patienten erhielten jeweils 25 Tage lang 3 x 75 mg Fendilin beziehungsweise Plazebo-Präparate. Während der Untersuchung war die gleichzeitige Einnahme von Digitalispräparaten erlaubt. Als Beurteilungskriterien für die Medikamentenwirkung wurden neben Nitroverbrauch, Häufigkeit und Schweregrad der Angina pectoris-Anfälle auch die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG herangezogen. Die Autoren ermittelten, daß nach Fendilinbehandlung die ischämische ST-Senkung signifikant reduziert wird (20).

Streicher und Mitarbeiter wiesen bei 7 von 10 Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach dreiwöchiger Therapie mit 3 x 50 mg Fendilin einen Rückgang der ST-Senkung im Mittel um 0,08 mvolt (= 0,8 mm) im Vergleich zum Ausgangsbelastungs-EKG nach. Dieser Unterschied sei schwach signifikant (70).

Die Ergebnisse der zitierten Autoren über die Einwirkungen von Fendilin auf die ST-Senkung im Belastungs-EKG von Patienten mit stenosierender Koronarsklerose stehen im Widerspruch zu den Resultaten der vorliegenden Arbeit, nach denen Fendilin nach vierwöchiger täglicher Therapie mit 3 x 50 mg keine Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung bewirkt.

Die divergenten Untersuchungsergebnisse finden eine Erklärung in der unterschiedlichen Methodik, die zur Anwendung kam.

Die Angabe qualitativer Merkmale für die ST-Streckensenkung wie "gebessert", "unverändert" und "verschlechtert" ist subjektiv und behindert durch mangelnde Reproduzierbarkeit einen Vergleich mit anderen Ergebnissen. Dies trifft auch für die Methode der "symptomlimitierten" maximalen Belastung zu, die ebenfalls die Reproduzierbarkeit erschwert.

Das Ergebnis der Untersuchung von Gill und Schneider, bei der neben der Fendilintherapie die gleichzeitige Einnahme von Digitalisglykosiden erlaubt war, läßt aufgrund der tierexperimentellen Befunde von Fleckenstein zwei Interpretationen zu (16):

1. Der Kalziumantagonist bewirkt die Verbesserung der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG über eine Minderung des Sauerstoffverbrauchs und eine Verbesserung der Sauerstoffzufuhr.

2. Fendilin führt eine Verbesserung der Glykosidtoleranz durch Neutralisation der vasokonstriktorischen Wirkungskomponente der Digitalisglykoside herbei (16) und bewirkt über diesen

Mechanismus eine Besserung der glykosidbedingten ST-Streckenveränderung im Belastungs-EKG.

Grundsätzlich verfälscht eine gleichzeitige Digitalismedikation die Aussage über Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer koronarwirksamen Substanz, wenn die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG als Kriterium herangezogen wird. Eindeutige Angaben über die Wirkung des Fendilin auf das Belastungs-EKG können daher nur gemacht werden, wenn auf die gleichzeitige Gabe von Herzglykosiden streng verzichtet wird.

Die Quantifizierung der ischämischen ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG nach Kaltenbach wurde in keiner der zitierten Untersuchungen angewandt. Diese Methode hat sich bei der Untersuchung einer großen Zahl von Koronartherapeutika bewährt und wird von einigen Autoren als besonders geeignet für die Prüfung antianginöser Substanzen angesehen (8, 23, 39, 49). Gegenüber anderen Methoden wird die für den klinischen Versuch notwendige Sicherheit der Bewertung der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG unter Medikamenteneinfluß bei diesem Prüfverfahren erreicht durch

1. strenge Patientenauswahl (nachgewiesene ischämische Belastungsreaktion, typische Angina pectoris, pathologisches Koronarangiogramm, Pulmonalkapillardruckerhöhung unter Belastung),
2. Verzicht auf störende Begleitmedikation (andere Koronartherapeutika, Digitalisglykoside),

3. nachgewiesene Reproduzierbarkeit der Leerwertreaktion durch mehrere Vorversuche,
4. Auswertung der am stärksten reagierenden EKG-Ableitung,
5. Ermitteln der ischämischen ST-Streckensenkung aus jeweils mindestens fünf Herzaktionen,
6. Summierung der Werte über den gesamten Arbeitsversuch (die Summe ist als quantitativer Ausdruck für die durch Belastung ausgelöste Ischämie zu bewerten (39),), so daß sich die Summe aus mindestens 40 Einzelwerten zusammensetzt,
7. Berücksichtigung der tageszeitlichen Schwankungen der ST-Strecke im Belastungs-EKG (24), in dem die Arbeitsversuche stets zur gleichen Tageszeit durchgeführt wurden.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Fendilinversuche fällt auf, daß sich nach Gabe von 300 mg (Akutversuch AV 4) und nach vierwöchiger Therapie mit 150 mg Fendilin täglich (Langzeitversuch AV 7) keine Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung ergab. Erst nach Gabe einer Tagesdosis von insgesamt 450 mg Fendilin - das entspricht der dreifachen üblichen Tagesdosis und liegt weit über der angegebenen Höchstdosierung - ließ sich im AV 8 eine signifikante Besserung der ST-Strecke um 17 % erreichen. Es ergibt sich daraus die Frage, ob die Wirkung des Fendilin auf die ischämische ST-Streckensenkung dosisabhängig noch weiter gesteigert werden kann.

Der Vergleich mit anderen Kalziumantagonisten unter Langzeitbedingungen zeigt, daß zum Beispiel mit Nifedipin bei Anwendung der gleichen Methode

nach sechswöchiger Behandlung mit 3 x 20 mg täglich eine signifikante Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung von 100 auf 47,2 % bewirkt werden konnte (3).

Wie im Akutversuch ist Nifedipin auch bei Langzeittherapie stärker wirksam im Hinblick auf die ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG als Fendilin.

5.2.3 Blutdruckverhalten nach Fendilingabe

Weder im Akut- noch im Langzeitversuch nach Fendilingabe konnte in der vorliegenden Untersuchung eine wesentliche Änderung im systolischen oder diastolischen Blutdruckverhalten nachgewiesen werden.

Die in der Literatur angeführten Werte für das Blutdruckverhalten nach Fendilingabe sind sehr unterschiedlich. Fünf Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede des systolischen und des diastolischen Blutdruckes vor und nach Fendilingabe feststellen (1, 20, 41, 67, 68). In anderen Untersuchungen wurde nach Langzeittherapie mit Fendilin eine Senkung der systolischen Blutdruckwerte um 6 - 13 % und eine Senkung der diastolischen Blutdruckwerte um 7 - 14 % angegeben (21, 51, 55).

Streicher ermittelte als einzige Veränderung einen signifikanten Anstieg des systolischen Blutdruckes unter maximaler Belastung nach dreiwöchiger Therapie mit Fendilin (70). Die letztgenannten Werte wurden durch blutige Messungen gewonnen, während

in allen anderen angeführten Studien, ebenso wie in der vorliegenden, der Blutdruck unblutig gemessen wurde.

Während einige Autoren (1, 20, 21, 41, 51, 55) nur den Ruheblutdruck bewerteten, geben Spiel (67) und Streicher (70) auch die unter Belastung ermittelten Blutdruckwerte an.

Die Übersicht zeigt, daß die überwiegende Zahl der Untersucher mit der unblutigen Meßmethode keine Unterschiede im systolischen und diastolischen Blutdruckverhalten in Ruhe und - soweit angegeben - unter und nach Belastung ermitteln konnten. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der vorliegenden Arbeit überein.

Der Vergleich des Fendilin mit den Kalziumantagonisten Nifedipin und Verapamil zeigt im Hinblick auf die Beeinflussung des Blutdrucks gegensätzliche Befunde.

Für Nifedipin konnte Loos (47) innerhalb von 15 Minuten nach Gabe von 10 mg per os einen Abfall des systolischen Aortendruckes von 131 auf 118 mm Hg (= 10 %) feststellen. Der diastolische Aortendruck fiel von 81 auf 75 mmHg (= 7,4 %). Gut belegt ist ebenfalls der Blutdruckabfall nach Verapamil (5).

5.2.4 Herzfrequenzverhalten nach Fendilingabe

Die Herzfrequenzmessung in Ruhe, im Stehen, in den Belastungsminuten 1 - 3 und den Erholungsminuten 1 - 5 ergab weder für den Akut- noch für den Lang-

zeitversuch mit Fendilin statistisch gesicherte Unterschiede vor und nach Medikamentengabe. Diese Befunde stimmen überein mit denen, die Spiel (68) nach Fendilinlangzeittherapie in Ruhe und unter Belastung erzielt hat.

Dagegen konnte Streicher (70) bei seinen Untersuchungen einen signifikanten Frequenzanstieg in Ruhe und unter Belastung nach dreiwöchiger Fendilintherapie feststellen. Er bewertete die Erhöhung der Herzfrequenz als ungünstigen Effekt, eine Erklärung dieses Befundes konnte er nicht geben.

Dieser Herzfrequenzanstieg wurde auch bei einzelnen Patienten nach Nifedipingabe beobachtet (3).

Weitere Untersuchungen bewerteten nur die Ruhefrequenz nach Fendilinlangzeittherapie, wobei zwei Untersucher (20, 41) keine Unterschiede, vier Untersucher (1, 21, 51, 55) einen leichten Frequenzabfall nach Medikamentengabe registrierten.

Im Frequenzverhalten nach Nifedipingabe im Akutversuch konnte Loos (47) in der Ruhe-, Belastungs- und Erholungsphase keine Änderung vor und nach Medikamentengabe feststellen.

Verapamil führte zu einem Anstieg der Sinusfrequenz um 15 % zwei Minuten nach Injektion von 10 mg Substanz. Die Autoren erklären diesen Effekt mit der Senkung des Arteriendruckes und einem reflektorischen Sympatikusantrieb (5).

5.2.5 Die Bedeutung des Fendilin als Koronartherapeutikum.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Ergebnisse und der Literaturangaben über klinische Versuche

mit Fendilin erhebt sich die Frage, ob die tierexperimentell nachgewiesene kalziummantagonistische Wirkung des Fendilin für die Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ausgenutzt werden kann.

In bezug auf die Auswirkungen auf die ischämische ST-Streckensenkung, Blutdruck und Herzfrequenz unter Ruhe- und Belastungsbedingungen muß diese Frage verneint werden. Zumindest kommen die tierexperimentell festgestellten kalziumantagonistischen Wirkungskomponenten, die für die Therapie der Angina pectoris bedeutsam sind - direkte Dämpfung des myokardialen Tätigkeitsstoffwechsels, koronare Durchblutungssteigerung (es ist sehr fraglich, ob eine Steigerung des Koronarflusses im poststenotischen Gebiet bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erreicht werden kann (60)), Erniedrigung der Pumparbeit durch Reduktion der arterielllen Strömungswiderstände - in der angegebenen Fendilindosierung nicht zum Tragen.

Die Auswertung der gemessenen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz ergibt keinen Ansatzpunkt für eine Erklärung des Wirkmechanismus von Fendilin im klinischen Versuch.

Cachovan und Mitarbeiter (10) untersuchten den Effekt von Fendilin auf das kapazitative Gefäßsystem von Patienten mit stenosierender Koronarsklerose. Sie stellten fest, daß Fendilin eine aktive Vasodilatation im venösen Gefäßgebiet bewirkt, die jedoch deutlich geringer war als bei Nitroglyzerin. Die Autoren haben die Bedeutung des "Venous pooling-Effektes" und der daraus folgenden

Verminderung der Vorlast als antianginösen Effekt des Fendilin hervorgehoben.

In der vorliegenden Studie wurde dieser Mechanismus nicht untersucht. Der geringfügige und nur in hoher Dosis erreichbare Effekt des Fendilin auf die ischämische ST-Streckensenkung läßt jedoch daran zweifeln, ob diesem Mechanismus im Falle des Fendilin praktische Bedeutung zukommt.

Offen bleibt allerdings die Frage, ob sich bei weiterer Dosissteigerung eine deutlichere antianginöse Wirkung des Fendilin erreichen läßt. Hinweise dafür bieten die Ergebnisse des AV 8, bei dem mit einer Tagesdosis von 450 mg eine Reduktion der ST-Streckensenkung um 17 % erreicht werden konnte, die damit deutlicher ausfiel als im Falle der Tagesdosis von 150 mg (AV 7) beziehungsweise 300 mg (AV 4).

5.3 Die Stellung des Fendilin innerhalb der Gruppe der Kalziumantagonisten

Aufschlüsse über die Stellung des Fendilin innerhalb der Gruppe der spezifischen Kalziumantagonisten gibt der Vergleich mit tierexperimentellen und klinischen Befunden, die mit anderen kalziumantagonistischen Substanzen erhoben wurden.

Aufgrund umfangreicher tierexperimenteller Untersuchungen stuft Fleckenstein die Kalziumantagonisten bezüglich ihrer kalziumantagonistischen Spezifität und Stärke unterschiedlich ein.

Nifedipin ist danach die stärkste und wahrscheinlich auch spezifischste Substanz.

Ein Methoxy-Derivat des Verapamil steht auf gleicher Stufe. Verapamil seinerseits ist schwächer als Nifedipin.

Die erste Substanz dieser Gruppe, das Prenylamin, wird als relativ schwach und mäßig spezifisch eingeschätzt (14, 15).

Die spezifische kalziumantagonistische Wirkung des Fendilin wurde ebenfalls von Fleckenstein in Tierexperimenten nachgewiesen (13, 16, 17). Der Vergleich mit den anderen angeführten Kalziumantagonisten zeigt, daß Fendilin schwächer als Nifedipin und Verapamil anzusehen ist und in seiner Wirkung der chemisch nahe verwandten Substanz Prenylamin entspricht (16, 17).

Im Hinblick auf den Einfluß von Kalziumantagonisten auf die ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG Koronarkranker ergibt sich ein ähnliches Bild. Während Nifedipin im Kurz- und Langzeitversuch die stärkste Wirkung zeigte (3, 47), und auch Verapamil im Akutversuch eine deutliche Besserung von 35 % bewirkte (28, 39), ließ sich mit Prenylamin im Kurzzeitversuch keine Wirkung erzielen (28, 39). Auch hier muß Fendilin aufgrund der vorgelegten Ergebnisse im Kurz- und Langzeitversuch in den Wirkbereich des Prenylamin eingeordnet werden.

Während für Nifedipin auch ein direkter kardialer Effekt nachgewiesen wurde (76), lassen hämodynamische Studien für Nifedipin und Verapamil eine extrakardialhämodynamische Wirkungskomponente erkennen, die wesentlich zur antianginösen Wirkung der Substanzen beiträgt (28, 47, 5). Für Nifedipin wird dieser Wirkmechanismus als nitroglyzerinartig bezeichnet.

Die Auswertung der gemessenen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck nach Fendilingabe läßt keine Rückschlüsse auf eine derartige Wirkungskomponente zu.

Aus der vergleichenden Betrachtung ergibt sich, daß bei gleichem molekularem Wirkprinzip, dem Kalziumantagonismus, die Substanzen dieser Gruppe offensichtlich sehr unterschiedliche Wirkungsgrade besitzen. Diese Folgerung wird unterstrichen durch die Ausführungen von Kaufmann auf dem Adalat-Symposium in Dubrovnik im Mai 1977 (35). Er wirft die Frage auf, ob den Präparaten mit antianginöser Indikation auf kalziumantagonistischer Basis tatsächlich ein einheitlicher pharmakodynamischer Grundmechanismus zugrunde liegt. Schon die sehr unterschiedliche chemische Struktur einiger als Kalziumantagonisten klassifizierter Substanzen macht es wenig wahrscheinlich, daß alle diese Stoffe den gleichen Angriffspunkt besitzen. Aufgrund seiner Untersuchungen und der anderer Autoren, die in vitro und in vivo durchgeführt wurden, wird deutlich, daß sich in der Gruppe der Kalziumantagonisten Substanzen mit recht unterschiedlichem Wirkungsmechanismus finden.

Die Konzeption des Kalziumantagonismus von Fleckenstein ist daher nach Ansicht von Kaufmann ergänzungs- und differenzierungsbedürftig. "Kalziumantagonisten haben sehr unterschiedliche pharmakodynamische Gesichter und einen einfachen Nenner für ihre Wirkungsmechanismen gibt es nicht" (35).

5.4 Pharmakologie und klinische Wirkungen des Molsidomin

Die chemische Substanz N-Oxycarbonyl-3-Morpholino-sydnonimin (Generic Name Molsidomin, Handelsname Corvaton^R) gehört zur Gruppe der Sydnonimine (Abbildung 8). Diese Substanz wird in Japan bereits seit vier Jahren als Koronartherapeutikum eingesetzt.

Pharmakologische Studien über Molsidomin liegen daher meist von japanischen Autoren vor. In der Bundesrepublik sind einige klinische Arbeiten mit Molsidomin bekannt geworden.

Die Untersuchungen dieser Studie mit einer Einzeldosis von 2 mg Molsidomin am gleichen Patientengut unter vergleichbaren Versuchsbedingungen zeigen im Gegensatz zum Akutversuch mit Fendilin ein sehr gutes Ergebnis und geben gleichzeitig eine Bestätigung für die Zuverlässigkeit der mit Fendilin erzielten Resultate.

Die Besserung der ST-Streckensenkung von 18,1 mm (= 100 %) im Leerversuch auf 9,2 mm (= 50,8 %) eine Stunde nach Molsidomingabe ist vergleichbar mit der Wirkung von antianginösen Substanzen wie Nitroglyzerin (28, 39) und Nifedipin (3, 47).

Quantitativ übertroffen wird die Molsidominwirkung auf die ischämische ST-Streckensenkung von ß-Rezeptorenblockern (zum Beispiel 2,5 mg Pindolol 60 - 90 Minuten nach Einnahme) und von der Kombination Isosorbiddinitrat und Pindolol (30).

In Korrelation zum ausgeprägten Effekt auf die ischämische ST-Streckensenkung steht die sehr gute Wirksamkeit auf das subjektive pektanginöse Be-

schwerdebild. Nur zwei Patienten bemerkten nach 2 mg Molsidomin keine Besserung der Angina pectoris-Schmerzen.

Von anderen Autoren werden diese Resultate bestätigt.

Blazek und andere Mitarbeiter registrierten zwei Stunden nach einer Einzeldosis von 2 mg Molsidomin eine Besserung der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG um 63 % (6).

Slany und Mitarbeiter konnten eine Besserung der ischämischen ST-Streckensenkung um 48 % eine Stunde nach Einnahme von 2 mg Molsidomin feststellen (65).

Janzen und Klepzig verabfolgten 2 mg Molsidomin sublingual und auch oral und erreichten bei beiden Applikationsformen einen Rückgang der ischämischen ST-Streckensenkung um 35 % nach einer Stunde und 45 % nach fünf und sechs Stunden (26).

Die Herzfrequenz unter Ruhe- und Belastungsbedingungen wird durch eine Einzeldosis von 2 mg Molsidomin nicht signifikant verändert. Zu diesen Ergebnissen kommen auch andere Untersucher (6, 7, 65), Janzen dagegen beobachtete eine Stunde nach 2 mg Molsidomin einen signifikanten Abfall der Ruhefrequenz (26).

Diese Befunde geben keinen Hinweis auf einen ß-rezeptorenblockierenden Wirkmechanismus des Molsidomin, da die Substanz die Belastungstachykardie nicht beeinflußt.

Die signifikante Senkung des systolischen Blutdrukkes in Ruhe, nach Belastung und nach fünfminütiger Erholung sowie die quantitativ weniger ausgeprägte, nach Belastung und Erholung jedoch ebenfalls signifikante diastolische Blutdrucksenkung wird durch ähnliche Ergebnisse der oben zitierten Autoren bestätigt (6, 26, 65). Auch hämodynamische Studien, die vor allem von japanischen Autoren tierexperimentell und klinisch durchgeführt wurden, bestätigen den ausgeprägten systolischen Blutdruckabfall und die quantitativ geringere diastolische Blutdrucksenkung nach Molsidomingabe (22, 34, 36, 52, 71).

5.5 Der Wirkmechanismus des Molsidomin.

Die hämodynamischen Wirkungen des Molsidomin ergeben Anhaltspunkte für den Wirkmechanismus dieser Substanz.

In Tierversuchen wurde ein verminderter venöser Rückstrom in den rechten Vorhof bei gleichzeitiger Reduktion der Drucke im rechten Ventrikel und des Schlagvolumens beobachtet. Dies ist zu werten als Ausdruck eines "Venous-pooling-Effektes" (22, 36). Auf diesen Effekt ist wahrscheinlich auch die signifikante Steigerung der Herzfrequenz im Stehen nach Molsidomingabe zurückzuführen.

Die Minderung der Vorlast führt zu einer Abnahme der diastolischen Muskelfaserdehnung und der Ventrikelgröße. Die daraus resultierende Abnahme der Wandspannung bedeutet eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches (39). Klinische Studien haben diese Befunde bestätigt (7).

Eine wesentliche Beeinflussung des koronaren Perfusionsdruckes, des koronaren Durchflusses, der Kontraktionskraft des Herzens und der Herzfrequenz konnte nicht festgestellt werden (36).

Die systolische Blutdrucksenkung bedeutet eine Verminderung der Nachbelastung des linken Ventrikels. Die im Vergleich zum systolischen Blutdruck weniger ausgeprägte diastolische Blutdrucksenkung läßt die Vermutung zu, daß Molsidomin weniger eine Senkung des peripheren Strömungswiderstandes, sondern eher eine Verbesserung der Speicherfunktion des Windkessels der Aorta bewirkt.

Obwohl chemisch keine Strukturverwandtschaft mit anderen Koronartherapeutika besteht, lassen die tierexperimentellen hämodynamischen Befunde und die klinischen Untersuchungen eine Analogie zu den pharmakologischen Wirkungen des Nitroglyzerin erkennen (39).

Es ist daher naheliegend, die antianginöse Wirkung des Molsidomin ebenso wie die des Nitroglyzerin durch eine Sauerstoffeinsparung des Herzens zu erklären, die auf extrakardiale Angriffspunkte und die sich daraus ergebende Minderung der Vor- und Nachlast sowie die verringerte Herzarbeit und Herzgröße zurückzuführen ist.

6. Zusammenfassung.

6.1 Es sollte die Wirkung des Kalziumantagonisten Fendilin im Akut- und Langzeitversuch und die Wirkung einer neuartigen, chemisch keiner der bekannten Gruppen zuzuordnenden antianginösen Substanz Molsidomin im Akutversuch auf die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG Koronarkranker untersucht werden.

6.2 An 20 Patienten mit typischer ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG und charakteristischer Angina pectoris-Symptomatik wurden 160 Arbeitsversuche durchgeführt und ausgewertet.

6.3 Mit 300 mg Fendilin konnte im Akutversuch (Doppelblindtechnik) keine Beeinflussung der ischämischen ST-Streckensenkung erzielt werden. Nach 2 mg Molsidomin wurde dagegen bei ähnlicher Versuchsanordnung und gleichen Patienten eine Verbesserung der ST-Senkung um 50 % festgestellt.

6.4 Im offenen Langzeitversuch wurde mit täglicher Gabe von 150 mg Fendilin nach vier Wochen keine signifikante Minderung der ST-Streckensenkung bewirkt. Erst nach Langzeittherapie und zusätzlicher Gabe von 300 mg ergab sich eine quantitativ geringe, schwach signifikante Verbesserung der Ischämie-Reaktion im Belastungs-EKG.

6.5 Innerhalb der Gruppe der Kalziumantagonisten ist Fendilin aufgrund dieser Ergebnisse schwächer als Nifedipin und Verapamil und ähnlich wie die chemisch verwandte Substanz Prenylamin einzustufen. Anhaltspunkte für extrakardial hämodynamische Wirkungen des Fendilin ergeben sich aus den vorgelegten Untersuchungsergebnissen nicht.

6.6. Aufgrund der vorgelegten Resultate und der Literatur entnommenen hämodynamischen Daten wird für den antianginösen Effekt des Molsidomin ein "nitroglyzerinartiger", extrakardial-hämodynamischer Wirkungsmechanismus angenommen.

Literaturverzeichnis

1. Bartels, H.: Sensit, ein neues Koronartherapeutikum im Langzeitversuch. Therapiewoche 25, (1975), S. 1364.

2. Becker, H.-J., G. Kober: EKG-Repetitorium, Folge 20. Deutsches Ärzteblatt 33, (1975), S. 2303-2306.

3. Becker, H.-J., M. Kaltenbach und G. Kober: Comparison of the Effects of Adalat with other Substances on Myocardial Ischemia under Loading Conditions. 2nd International Adalat Symposium, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1975, S. 156-163.

4. Becker, H.-J., G. Kober und M. Kaltenbach: Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Klinikarzt 4, (1974) S. 107-110.

5. Belz, G., F. Bender: Therapie der Herzrhytmusstörungen mit Verapamil. Verlag Gustav Fischer, Stuttgart 1974, S. 13.

6. Blazek, G., H. Heeger und F. Kubicek: Zur Verbesserung der Arbeitsbelastung Koronarkranker. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), S. 81-84.

7. Blazek, G., G. Gaul und H. Heeger: Zur Wirkung von Molsidomin auf das Pulmonalarteriendruckverhalten Koronarkranker im ergometrischen Arbeitsversuch. Herz/Kreisl. 9 (1977), S. 478-481.

8. Bleifeld, W.: Physiologische Grundlagen der medikamentösen Therapie der Koronarinsuffizienz. Inn. Med. 1 (1974), S. 100-109.

9. Büchner, F.: Die Koronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim 1970, S. 37.

10. Cachovan, M.,H. Dahlgrün und B. Schneider. Peripheral venous effects of fendiline in patients with coronary heart disease, comparison with nitroglycerine. Abstract 20 th World Congress of the International Cardiovascular society. Tokyo, Japan 1977.

11. Ciplea, A. G. und P. R. Bock: Kardioprotektion durch perorale Anwendung des Kalziumantagonisten Sensit. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26 (1976), S. 1819-1826.

12. Eckert. W., H. Berling, U. Schmitt: Sensit - ein koronarwirksamer Kalziumantagonist. Therapiewoche 26 (1976), S. 4142-4148.

13. Fleckenstein, A.: Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen kalziumantagonistischer Koronartherapeutika Med. Klin. 70 (1974), S. 1665-1674.

14. Fleckenstein, A.: Adalat a Powerful Ca-Antagonistic drug. 2nd Int. Adalat-Symposium. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975, S. 56-65.

15. Fleckenstein, A.: Diskussionsbemerkung in: 2nd Int. Adalat-Symposium. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975, S. 76.

16. Fleckenstein, A. und G. Fleckenstein-Grün: Zur kombinierten Anwendung von Herzglykosiden und Kalziumantagonisten. Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 27(I) (1977), S. 736-742.

17. Fleckenstein, A., G. Fleckenstein-Grün, Y. K. Byon: Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen des kalziumantagonistischen Koronartherapeutikums Fendilin (Sensit[R]). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), (in Druck).

18. Fries, D., S. Sherry et al. Report of the panels on cardiovscular drugs from the drug efficacy - study. Circulation 41 (1970), S. 149.

19. Gercken, G.: Störungen des Herzstoffwechsels durch Anoxie, Substrátmangel und Hemmstoffe. Forum Cardiologicum 13. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim 1970, S. 9.

20. Gill, E. und B. Schneider: Doppelblindstudie mit einem Ca^{++}-Antagonisten. Geriatrie 7 (1977), S. 285-292.

21. Hammer, O.: Ergebnisse der klinischen Prüfung des Koronartherapeutikums Sensit bei 500 Patienten im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe mit 100 Patienten. Therapiewoche 24 (1974), S. 2972.

22. Hashimoto, K. et al.: The Mode of Hypotensive action of Newly Synthesized Sydnonimine Derivates. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21 (1971), S. 1329-1332.

23. Heinecker, R.: Kritische Anmerkungen zur Therapie der ischämischen Herzkrankheit mit "Koronartherapeutika". Inn. Med. 4(II) (1977), S. 88-92.

24. Henkels, U., G. Blümchen, F. Ebner: Zur Problematik von Belastungsprüfungen in Abhängigkeit von der Tageszeit bei Patienten mit Koronarinsuffizienz. Herz/Kreisl. 9 (1977), S. 343-347.

25. Hochrein, A. et al: EKG-Veränderungen bei Koronarinsuffizienz und unter dem Einfluß von Digitalis. Klinikarzt 4 (1975), S.403-407.

26. Janzen, E. und H. Klepzig: Untersuchungen über den Einfluß von Molsidomin auf die Belastungskoronarinsuffizienz. Med. Klin. 71 (1976), S. 2072-2076.

27. Kaltenbach, M.: Der Aussagewert von Belastungsprüfungen. Internist 16 (1975), S. 152-159.

28. Kaltenbach, M.: Die Belastungsuntersuchung von Herzkranken. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim 1974.

29. Kaltenbach, M.: Konservative Therapie der koronaren Herzkrankheit. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), S. 208-213.

30. Kaltenbach, M.: Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27(I) (1977), S. 703-707.

31. Kaltenbach, M.: Stufenbelastung zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Koronarreserve. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), S. 884-891.

32. Kaltenbach, M., N. Guldner: Zur Behandlung der Koronarinsuffizienz mit Betasympathikolytika in: Die therapeutische Anwendung betasympathikolytischer Stoffe. Schathauer-Verlag Stuttgart, New York 1972, S. 123-134.

33. Kardiologische Akzente, Chemiewerk Homburg, Angina pectoris-Diagnose heute, Teil II; Ohne Verfasser- und Jahresangabe.

34. Kato, W., N. Takahashi. Experience with SIN-10 in the Treatment of Angina Pectoris. "Gendai no Rinsho" Vol. 3, No 10 (Oct. 1969).

35. Kaufmann, R.: Manuskript eines Vortrages ("Differenzierung verschiedener Kalziumantagonisten"), gehalten auf dem Adalat-Symposium vom 18. bis 21. März 1977 in Dubrovnik.

36. Kikuchi, K. et al: Hypotensive Action of N-Ethoxycarbonyl-3-Morpholinosydnomine, SIN-10. Jap. J. Pharmac. 20 (1970), S. 102-105.

37. Klepzig, H.: Belastungsprüfungen von Herz und Kreislauf. Kurzmonographien Sandoz 16 Nürnberg 1976, S. 15.

38. Knoche, H. und G. Schmitt: Koronargefäßkollateralen nach oraler Langzeitbehandlung mit Fendilin-Hydrochlorid im Doppelblindversuch. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25 (1975), S. 1781-1782.

39. Kober, G. et al: Die koronare Herzerkrankung. Aesopus-Verlag, Lúgano - München 1976.

40. Köhler, J. A.: Koronardilatatoren, Kalziumantagonisten und Digitalis bei ischämischen Herzerkrankungen. Diagnostik 9 (1976), S. 702-709.

41. König, F. K., B. Schneider: Sensit - ein koronarwirksamer Kalziumantagonist im Doppelblindversuch mit einem Standardkoronartherapeutikum. Herz/Kreisl. 7 (1975), S. 593-599.

42. Kolesâr et al: Ergebnisse des Belastungs-EKG in Hinsicht auf die Anzahl der angewandten Ableitungen. Herz/Kreisl. 7 (1975), S. 522-524.

43. Kübler, W.: Koronare Herzkrankheit - therapeutische Möglichkeiten in: Koronare Herzkrankheit - Neuartige antianginöse Therapie. Therapeutische Berichte 2/75 Bayer Leverkusen, S. 166-173.

44. Kukovetz, W. R.: Abschlußbericht über die pharmakologische Wirkungsprüfung von TH 237 (Sensit) 1970.

45. Kukovetz, W. R. und G. Pöch: Pharmakologische Grundlagen der Koronartherapie in: Therapie der koronaren Herzkrankheit. Herausgeber Hochrein H. und Kukovetz, W. R. Witzstrock-Verlag Baden-Baden/Brüssel 1971, S. 3-15.

46. Kukovetz, W. R., G. Pöch, S. Holzmann: Die Rolle des zyklischen AMP bei der Coronardurchblutung. Med. Welt 25 (1974), S. 515-517.

47. Loos, A.: Inauguraldissertation, Frankfurt/Main 1971.

48. Loos, A. und M. Kaltenbach: Die Wirkung von Nifedipin (BAY a 1040) auf das Belastungs-EKG von Angina-pectoris-Kranken. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972), S. 358-362.

49. Martin, K. L. und M. Kaltenbach: Behandlung der Angina pectoris mit Nitroglyzerin und langwirksamen Nitroderivaten. Herz/Kreisl. 6 (1974), S. 531-536.

50. Meesmann, W.:Angriffspunkte und medikamentöse Therapie der Koronarinsuffizienz in: Die therapeutische Anwendung betasympathikolytischer Stoffe. Schattauer-Verlag Stuttgart, New York 1972, S. 75-92.

51. Messerich, J.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Koronartherapeutikum Sensit. Med. Welt 26 (1975), S. 2160

52. Miyazaki, M.: Clinico-Pharmacological Studies of SIN-10-Tablets (I, II). The "Gendai no Rinsho", Vol. 4, No 10 (Oct. 1970).

53. Neeser, H. und B. Schneider: Kalziumantagonisten bei Herzinsuffizienz. Der praktische Arzt 5 (1976) S. 3-13.

54. Nüssel, E. und R. Scola: Koronare Herzkrankheit - Epidemiologische Aspekte, in: Koronare Herzkrankheit - Neuartige antianginöse Therapie. Therapeutische Berichte 2/75 Bayer-Leverkusen, S. 100-109.

55. Pillen, D.: Ein neues Koronartherapeutikum (Sensit) im Doppelblindversuch. Fortschr. Med. 92 (1974), S. 709-711.

56. Ritter, H. und H. Klepzig: Belastungs-EKG beim digitalisierten Patienten. Med. Klin. 69 (1974), S. 794-801.

57. Rosenkranz, K. A. und A. Drews: Über eine modifizierte Ableitungsmethode zur Registrierung von Brustwand-elektrokardiogrammen während dosierter körperlicher Belastung. Z. f. Kreislaufforsch. 53 (1964), S. 615.

58. Roskamm, H. et al.: Verbessert die zusätzliche Messung des Pulmonalkapillardruckes während körperlicher Belastung die Voraussage des koronarangiographischen Befundes bei Patienten ohne transmuralen Herzinfarkt? Z. Kardiol. 66 (1977), S. 477-482.

59. Rudolf, W. und A. Schinz: Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Internist 13 (1972), S. 366-372.

60. Schaper, W.: Therapie mit Koronarerweiterern. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27(I) (1977), S. 728-730.

61. Schmidt-Voigt, J.: Therapie der Angina pectoris. Fortschr. Med. 93 (1975), S. 1423-1429.

62. Schmidt-Voigt, J. und D. Röhl: Diagnostik und Therapie der Angina pectoris. Hessisches Ärzteblatt 11 (1976), S. 988-996.

63. Schwandt, P.: Die koronaren Risiken. Kurzmonographien Sandoz 13, Nürnberg 1975, S. 6.

64. Seipel. L., W. Krelhaus und F. Loogen: Koronare Herzerkrankung: EKG-Diagnostik. Diagnostik 8 (1975).

65. Slany, J.: Einfluß von Molsidomin auf Hämodynamik und Arbeitstoleranz bei Patienten mit Angina pectoris. Med. Welt 27 (1976), S. 2396-2400.

66. Spengler, D.: Sensit - Ein neues Koronartherapeutikum im Doppelblindversuch. Fortschr. Med. 93 (1975), S. 80-83.

67. Spiel, R. und W. Enenkel: Objektivierung der koronaren Herzkrankheit und koronartherapeutischen Interventionen. Geriatrie 7 (1977), S. 295-300.

68. Spiel, R. und W. Enenkel: Wirkung von Fendilin auf die Belastungsuntersuchung Koronarkranker. Wien. med. Wschr. 13/14 (1976), S. 186-189.

69. Sprügel, W., P. Mitznegg und F. Heim: The influence of the calciumantagonist fendiline (Sensit) on tone and motility of the guinea pig gut smooth muscle and the cAMP an cGMP concentrations of the isolated terminal ileum. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) (in Druck).

70. Streicher, K. A., W. Guckenbiehl und W. Olbermann: Einfluß von Fendilinhydrochlorid (Sensit) im Belastungstest bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung Med. Welt 27 (1976), S. 1395-1397.

71. Takenake, F. et al: Effects of N-Ethoxycarbonyl-3-Morpholinosydnonimine (Sin-10) on the Cardiovascular System. Jap. J. Pharmac. 20 (1970), S. 253-263.

72. Thießen, S.: Empfindlichkeit der korrigierten orthogonalen Ableitungen nach Frank im Vergleich zu Wilson-Ableitungen im Belastungs-EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Inauguraldissertation 1977, Frankfurt (in Vorbereitung).

73. Thiedemann, I.: Inauguraldissertation 1975, Frankfurt.

74. Winter, E. und M. Kaltenbach: Zur Unterscheidung ischämie- und glykosidbedingter Kammerendteilveränderungen im Belastungs-EKG. Herz/Kreisl. 8 (1976), S. 673-676.

75. WHO, Regional Office for Europe. Report of the Regional Director EUR/RC 22/2 Copenhagen 1972.

76. Kaltenbach, M. et al.: Cardiac and Peripheral Action of a Calciuminhibitive Antianginal Drug. Transaction Europ. Soc. Cardiol. 1 (1978), S. 78.

8. Tabellenteil

PATIENTENDATEN, BELASTUNGS HÖHE
UND BELASTUNGSDAUER

NR	NAME	A	G	KG	GR	mkp/s/1,73	WATT	D min	DIAGNOSE	KORONARANGIOGRAMM
1	Ma., E.	47	M	94	178	8	110	6	AP	ZWEIGEFÄSSERKR.
2	Ha., F.	48	M	71	172	8	110	6	AP, HWI	ZWEIGEFÄSSERKR.
3	He., W.	62	M	78	172	6	80	6	AP, HWI	
4	Ack., K.	54	M	61	166	6	80	6	AP	DREIGEFÄSSERKR.
5	Tr., H.	60	M	80	172	4	50	4	AP	ZWEIGEFÄSSERKR.
6	We., Ph.	42	M	76	175	8	110	5	AP	ZWEIGEFÄSSERKR.
7	Wa., E.	50	W	63	164	4	50	5	AP, VWI	DREIGEFÄSSERKR.
8	Ru., T.	56	M	74	180	8	110	6	AP	ZWEIGEFÄSSERKR.
9	Il., H.	67	M	75	168	5	65	4	AP, HWI	DREIGEFÄSSERKR.
10	Bi., W.	65	M	65	170	6	80	6	AP	
11	So., A.	55	M	80	178	6	80	6	AP	ZWEIGEFÄSSERKR.
12	He., K.	65	M	68	168	6	80	5	AP, HWI	
13	Lu., A.	55	M	72	168	8	110	5	AP	DREIGEFÄSSERKR.
14	Lu., H.	50	M	79	178	7	95	6	AP, HWI	DREIGEFÄSSERKR.
15	Ma., H.	53	M	59	160	6	80	6	AP	EINGEFÄSSERKR.
16	Si., E.	65	W	49	155	6	80	5	AP	
17	Sch., H.	46	M	81	182	10	140	6	AP	DREIGEFÄSSERKR.
18	Rei., G	47	M	70	167	8	110	6	AP	
19	Ka., I.	56	M	78	168	6	80	4	AP	DREIGEFÄSSERKR.
20	Gui., E.	50	M	62	170	5	65	4	AP	DREIGEFÄSSERKR.

Tabelle 1

ISCHÄMISCHE ST-STRECKENSENKUNG IM BELASTUNGS-EKG VON 20 PATIENTEN NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH UND VON MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

	mm								%							
PAT. NR.	AV 1	AV 2	AV 3	AV 4	AV 5	AV 6	AV 7	AV 8	AV 1	AV 2	AV 3	AV 4	AV 5	AV 6	AV 7 *	AV 8 *
1	13	14	13,5	12	10	6	15	18	100	108	100	89	100	60	113	135
2	11	10	17,5	16	19	6,5	14,5	12,5	100	87	100	91	100	34	100	86
3	18,5	18,5	16	15	9,5	5,5	17,5	7	100	100	100	93	100	58	101	40
4	13	14	13	10,5	10	3	14,5	12,5	100	107	100	80	100	30	111	96
5	15	15,5	11,5	9,5	13	0	16,5	11	100	103	100	82	100	0	124	83
6	9,5	9	11	11	12	10,5	10	11	100	94	100	100	100	88	97	107
7	12,5	10	13,5	12	21,5	7,5	11	12	100	80	100	88	100	34	84	92
8	8,5	10	9	6,5	9,5	4,5	10	9	100	117	100	72	100	47	114	102
9	22,5	24	26	24,5	24,5	22,5	25,5	24,5	100	106	100	94	100	91	105	101
10	12,5	15	12	12,5	23,5	18,5	15,5	16	100	120	100	104	100	78	126	130
11	19	18,5	22	20	26	18,5	18,5	13	100	97	100	91	100	71	90	63
12	48	38,5	51,5	49	48,5	26	30,5	31,5	100	80	100	95	100	57	61	63
13	18	14	28,5	24,5	25,5	10,5	20	9,5	100	78	100	86	100	41	86	40
14	13,5	12,5	16,5	18	12,5	5	10	11	100	92	100	109	100	40	66	73
15	13,5	9,5	16	16	18,5	3,5	15,5	14	100	70	100	100	100	18	105	94
16	17,5	17	20,5	17	23	12	22	18	100	97	100	82	100	52	115	94
17	16,5	15,5	14,5	14	12	2,5	14	13	100	93	100	96	100	20	90	83
18	8,5	9,5	6,5	8	6	2,5	7	6	100	111	100	123	100	41	93	80
19	16	15,5	18,5	14	16,5	9	18	17	100	96	100	75	100	54	104	98
20	23,5	16	18,5	21	22,5	9	20	20	100	68	100	113	100	40	95	95

Tabelle 2

* BEZOGEN AUF DEN MITTELWERT AUS AV 1 UND AV 3 (= 100 %)

ISCHÄMISCHE ST-STRECKENSENKUNG IM BELASTUNGS-EKG NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH

MITTELWERTE ($\bar{X}$) STANDARDABWEICHUNG (SD) UND STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES (SEM)

n = 20

		AV 1	AV 2	AV 3	AV 4	AV 7	AV 8
mm	$\bar{X}$	16,53	15,33	17,78	16,55	16,28	14,33
	SD	8,49	6,66	9,60	9,14	5,64	6,03
	SEM	1,90	1,49	2,15	2,04	1,26	1,35
%		100	95,3	100	93,3	94,9 *	83,5 *

* BEZOGEN AUF DEN MITTELWERT AUS AV 1 UND AV 3 (= 100 %)

Tabelle 3

ISCHÄMISCHE ST-STRECKENSENKUNG IM BELASTUNGS-EKG NACH ORALER GABE VON FENDILIN UND MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

MITTELWERTE ($\bar{X}$) STANDARDABWEICHUNG (SD) UND STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES (SEM) n = 20

		AV 3	AV 4	AV 5	AV 6
mm	$\bar{X}$	17,78	16,55	18,18	9,25
	SD	9,60	9,14	9,53	7,38
	SEM	2,15	2,04	2,13	1,65
%		100	93,3	100	50,8

Tabelle 4

ISCHÄMISCHE ST-STRECKENSENKUNG IM BELASTUNGS-EKG NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH UND MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

SIGNIFIKANZTABELLE $n = 20$

A V	2 p <
AV 1/3 – AV 2	n.s.
AV 1/3 – AV 4	0,05
AV 5 – AV 6	0,001
AV 1/3 – AV 7	n.s.
AV 1/3 – AV 8	0,05
AV 7 – AV 8	0,05

Tabelle 5

HERZFREQUENZ NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH n = 20

	AV 1			AV 2			AV 3			AV 4			AV 7			AV 8		
PAT. NR.	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5
1	50	100	63	51	100	61	54	99	63	57	107	62	68	114	77	67	110	77
2	62	125	86	82	122	73	85	130	77	70	120	75	74	120	82	83	120	82
3	70	100	70	67	105	73	65	100	72	70	98	69	73	100	76	67	94	65
4	88	130	92	85	125	86	88	125	94	91	130	92	87	135	98	82	138	92
5	74	110	84	78	112	79	76	110	73	83	108	77	88	107	77	68	113	72
6	86	114	87	83	125	86	79	150	90	82	155	105	82	125	85	92	129	90
7	76	100	73	70	100	76	80	105	74	80	95	72	82	102	72	78	95	72
8	87	105	90	82	110	93	84	110	94	91	115	95	85	105	85	88	107	90
9	78	122	75	74	115	70	68	132	67	76	127	80	77	135	68	76	121	74
10	69	111	74	70	113	73	72	113	79	71	111	75	64	111	67	68	110	76
11	63	97	69	63	96	67	68	105	73	68	103	71	57	95	66	80	101	70
12	90	135	90	75	125	79	95	140	93	100	135	90	77	130	83	93	134	85
13	67	130	65	71	117	62	67	125	78	76	130	67	72	140	80	74	125	63
14	90	128	101	80	125	90	90	127	97	96	134	110	81	114	86	78	113	83
15	66	125	72	56	115	60	73	107	63	74	106	68	68	93	55	63	98	61
16	83	118	64	63	110	58	60	117	62	71	115	64	85	127	80	76	114	73
17	75	140	91	84	140	105	75	135	94	86	140	98	90	155	100	88	155	100
18	68	155	78	78	150	81	86	159	100	75	160	104	98	152	88	82	153	103
19	83	115	72	75	112	65	85	124	88	77	115	75	75	120	72	77	116	68
20	80	112	86	73	108	70	73	107	75	75	105	82	78	112	65	68	108	70

Tabelle 6

HERZFREQUENZ NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH n = 20

MITTELWERTE ($\bar{X}$) STANDARDABWEICHUNG (SD) UND
STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES (SEM)

	AV 1			AV 2			AV 3			AV 4			AV 7			AV 8		
	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM
R	75	10,8	2,4	73	9,3	2,0	76	10,6	2,3	78	10,4	2,3	78	9,4	2,1	77	8,5	1,9
ST	81	11,4	2,5	81	10,5	2,3	83	11,8	2,6	84	12,8	2,8	84	12,1	2,7	85	10,5	2,3
B 1	107	10,7	2,4	105	11,2	2,5	110	14,6	3,2	110	15,4	3,4	108	14,2	3,1	108	14,4	3,2
B 2	115	13,3	2,9	114	12,9	2,8	117	15,5	3,4	117	17,0	3,8	117	15,6	3,5	114	16,6	3,7
B 3	118	15,2	3,4	116	13,1	2,9	121	16,1	3,6	120	18,0	4,0	119	17,2	3,9	117	16,7	3,7
E 1	90	12,4	2,7	84	12,7	2,8	92	15,5	3,4	91	13,9	3,1	93	15,1	3,3	91	16,0	3,5
E 2	83	12,9	2,8	78	12,8	2,8	84	13,8	3,0	83	15,3	3,4	83	13,2	2,9	82	15,1	3,3
E 3	81	10,8	2,4	76	12,7	2,8	83	13,0	2,9	83	15,7	3,5	82	12,8	2,8	79	14,2	3,1
E 4	79	11,0	2,4	74	12,6	2,8	82	12,3	2,7	81	14,9	3,3	80	11,5	2,5	79	12,3	2,7
E 5	79	10,9	2,4	75	12,2	2,7	80	12,0	2,6	81	14,6	3,2	78	10,8	2,4	78	11,6	2,6

Tabelle 7

HERZFREQUENZ NACH ORALER GABE VON FENDILIN UND MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

n = 20

	AV 3			AV 4			AV 5			AV 6		
PAT. NR.	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5	R	B 3	E 5
1	54	99	63	57	107	62	71	107	88	62	103	71
2	85	130	77	70	120	75	82	135	96	69	128	105
3	65	100	72	70	98	69	68	96	75	72	98	73
4	88	125	94	91	130	92	88	135	93	95	135	82
5	76	110	73	83	108	77	72	100	63	82	100	66
6	79	150	90	82	155	105	80	135	90	85	145	90
7	80	105	74	80	95	72	80	110	82	85	105	67
8	84	110	94	91	115	95	80	103	88	75	108	89
9	68	132	67	76	127	80	75	115	62	58	106	59
10	72	113	79	71	111	75	77	110	77	77	103	64
11	68	105	73	68	103	71	78	122	90	77	120	87
12	95	140	93	100	135	90	75	125	87	83	124	83
13	67	125	78	76	130	67	62	130	70	74	124	75
14	90	127	97	96	134	110	81	115	89	71	110	73
15	73	107	63	74	106	68	68	123	67	70	100	70
16	60	117	62	71	115	64	72	122	68	72	119	64
17	75	135	94	86	140	98	70	145	93	92	145	88
18	86	159	100	75	160	104	75	155	111	100	155	105
19	85	124	88	77	115	75	88	126	83	85	118	82
20	73	107	75	75	105	82	90	124	80	100	112	92

Tabelle 8

HERZFREQUENZ NACH ORALER GABE VON FENDILIN UND MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

MITTELWERTE ($\bar{X}$) STANDARDABWEICHUNG (SD) UND STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES (SEM) n = 20

	AV 3			AV 4			AV 5			AV 6		
	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM
R	76	10,6	2,3	78	10,4	2,3	76	7,1	1,5	79	11,3	2,5
ST	83	11,8	2,6	84	12,8	2,8	80	9,5	2,1	86	10,2	2,3
B 1	110	14,6	3,2	110	15,4	3,4	109	13,1	2,9	108	12,9	2,8
B 2	117	15,5	3,4	117	17,0	3,8	118	14,0	3,1	115	16,0	3,5
B 3	121	16,1	3,6	120	18,0	4,0	121	14,7	3,2	117	16,2	3,6
E 1	92	15,5	3,4	91	13,9	3,1	94	14,6	3,2	91	15,5	3,4
E 2	84	13,8	3,0	83	15,3	3,4	85	13,1	2,9	84	14,1	3,1
E 3	83	13,0	2,9	83	15,7	3,5	84	11,9	2,6	82	13,6	3,0
E 4	82	12,3	2,7	81	14,9	3,3	83	12,4	2,7	80	13,8	3,0
E 5	80	12,0	2,6	81	14,6	3,2	82	12,1	2,7	79	12,8	2,8

Tabelle 9

HERZFREQUENZ NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH UND VON MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

SIGNIFIKANZTABELLE

n = 2

	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <	2 p <
	R	ST	B 1	B 2	B 3	E 1	E 2	E 3	E 4	E 5
AV 1 – AV 2	–	–	–	–	–	0,02	0,01	0,02	0,02	0,05
AV 3 – AV 4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
AV 5 – AV 6	–	0,005	–	0,05	0,02	–	–	–	–	–
AV 3 – AV 7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
AV 3 – AV 8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tabelle 1

BLUTDRUCK NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH n = 20

		A V 1			A V 2			A V 3			A V 4			A V 7			A V 8		
PAT. NR.		R	BE	E 5	R	BE	E 5	R	BE	E 5	R	BE	E 5	R	BE	E 5	R	BE	E 5
1	S	130	185	140	135	170	140	140	175	150	130	180	135	110	150	110	135	190	145
	D	90	100	100	80	105	90	90	105	80	80	100	80	80	80	75	90	105	100
2	S	130	160	140	140	170	130	130	150	130	140	170	130	140	160	140	150	180	140
	D	85	90	95	90	80	90	80	90	80	85	95	80	90	100	100	100	100	85
3	S	160	200	170	165	200	160	160	190	160	140	190	150	150	190	150	140	180	150
	D	100	100	90	100	100	85	80	110	100	80	110	85	80	100	90	90	80	85
4	S	150	180	170	135	195	145	160	215	165	160	220	175	160	220	180	140	220	165
	D	80	80	90	80	90	85	90	80	85	80	90	90	90	90	100	80	100	90
5	S	135	165	140	130	170	150	135	160	135	140	160	150	150	160	150	160	180	155
	D	80	80	80	80	90	80	70	80	80	75	80	80	80	80	80	90	100	100
6	S	130	160	150	130	160	165	140	160	150	120	170	150	140	170	145	135	165	140
	D	90	90	90	80	95	85	90	80	90	80	90	100	95	100	100	90	100	85
7	S	130	130	135	140	150	140	140	135	130	130	140	130	135	140	145	140	145	130
	D	85	80	80	80	80	90	80	80	80	80	80	90	80	80	90	80	80	90
8	S	130	170	140	140	170	150	140	170	135	140	175	140	130	160	140	150	170	140
	D	80	90	90	90	110	85	80	90	100	90	90	90	80	110	90	90	110	90
9	S	130	190	150	130	170	140	140	170	140	150	190	150	130	160	145	130	180	135
	D	90	130	100	80	100	100	90	100	100	95	100	100	90	90	95	80	80	70
10	S	150	190	145	150	190	155	160	205	150	140	190	155	150	180	130	140	180	140
	D	80	110	80	85	90	95	100	110	95	85	110	100	80	80	90	90	100	80
11	S	150	175	130	155	185	140	140	180	140	140	180	150	140	180	155	140	170	145
	D	90	80	75	85	105	80	80	100	80	80	100	95	100	100	90	80	70	90
12	S	140	180	135	130	170	130	170	200	150	150	190	150	150	180	130	150	160	140
	D	95	100	80	90	100	90	110	120	110	100	110	105	100	90	95	90	100	90
13	S	130	210	150	145	170	140	150	210	170	145	190	140	140	180	160	140	160	150
	D	80	120	90	70	110	85	90	130	100	100	110	90	90	100	90	85	80	85
14	S	150	180	140	150	180	150	145	185	140	140	180	150	130	160	135	140	160	140
	D	90	80	90	80	90	110	80	90	80	90	100	90	80	80	80	80	90	80
15	S	150	190	150	150	190	160	170	160	130	150	160	140	160	190	120	140	160	130
	D	90	110	80	95	110	90	90	80	80	90	80	80	90	90	90	80	80	85
16	S	120	160	120	135	160	130	150	170	140	150	180	140	130	150	130	140	170	130
	D	70	80	75	70	90	90	90	90	90	90	95	95	80	90	85	90	80	80
17	S	130	160	135	140	160	140	120	160	120	120	160	125	125	155	135	130	150	140
	D	80	85	80	85	90	90	70	80	80	80	80	80	85	80	80	80	90	100
18	S	120	180	120	130	180	110	140	190	150	120	160	125	110	150	130	125	180	155
	D	80	110	80	80	110	80	90	100	90	85	100	80	80	80	80	80	110	95
19	S	150	180	145	145	170	140	150	180	150	140	190	160	145	180	140	150	185	150
	D	100	100	90	95	100	90	90	100	100	100	110	100	90	100	85	100	110	90
20	S	130	160	140	140	170	130	140	170	125	125	170	130	120	170	130	130	150	130
	D	80	100	90	95	90	90	90	110	85	80	100	90	80	100	80	80	100	85

Tabelle 11

BLUTDRUCK NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH
MITTELWERTE ($\bar{X}$) STANDARDABWEICHUNG (SD) UND
STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES (SEM) n = 20

		AV 1			AV 2			AV 3			AV 4			AV 7			AV 8		
		$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM
R	S	137	11,6	2,6	140	9,3	2,1	146	12,8	2,8	138	11,2	2,5	137	14,0	3,1	140	8,2	1,8
	D	85	7,6	1,7	84	8,0	1,8	86	9,3	2,0	86	7,7	1,7	86	6,8	1,5	86	6,4	1,4
BE	S	175	18,9	4,2	174	12,8	2,8	176	20,6	4,6	178	16,6	3,7	169	18,1	4,0	171	16,6	3,7
	D	95	14,8	3,3	96	9,6	2,1	96	14,7	3,3	96	10,7	2,4	91	9,4	2,1	93	12,0	2,6
E 5	S	142	12,8	2,8	142	12,9	2,8	143	13,2	2,9	144	14,6	3,2	140	14,7	3,2	142	9,2	2,0
	D	86	7,5	1,7	89	7,0	1,5	89	9,6	2,1	90	8,2	1,8	88	7,2	1,6	87	7,3	1,6

Tabelle 12

BLUTDRUCK NACH ORALER GABE VON FENDILIN UND MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH n = 20

		AV 3			AV 4			AV 5			AV 6		
PAT. NR.		R	BE	E 5	R	BE	E 5	R	BE	E 5	R	BE	E 5
1	S	140	175	150	130	180	135	140	180	130	120	130	120
	D	90	105	80	80	100	80	80	80	90	75	80	70
2	S	130	150	130	140	170	130	160	180	150	125	170	130
	D	80	90	80	85	95	80	100	100	90	80	80	90
3	S	160	190	160	140	190	150	130	180	140	130	150	115
	D	80	110	100	80	110	85	70	80	85	85	80	80
4	S	160	215	165	160	220	175	145	215	155	120	180	115
	D	90	80	85	80	90	90	85	90	90	70	70	70
5	S	135	160	135	140	160	150	145	160	130	110	160	130
	D	70	80	80	75	80	80	80	80	70	80	80	70
6	S	140	160	150	120	170	150	140	170	160	140	190	140
	D	90	80	90	80	90	100	90	90	90	80	100	90
7	S	140	135	130	130	140	140	140	140	140	120	120	115
	D	80	80	80	80	80	90	90	80	80	80	80	80
8	S	140	170	135	140	175	140	130	150	130	130	140	115
	D	80	90	100	90	90	90	90	80	85	90	90	70
9	S	140	170	140	150	190	150	140	170	145	120	140	120
	D	90	100	100	95	100	100	70	90	80	80	90	80
10	S	160	205	150	140	190	155	160	190	150	140	160	120
	D	100	110	95	85	110	100	80	90	85	80	80	80
11	S	140	180	140	140	180	150	140	190	140	130	140	135
	D	80	100	80	80	100	95	80	100	80	80	100	90
12	S	170	200	150	150	190	150	140	170	130	120	150	110
	D	110	120	110	100	110	105	90	100	95	85	85	75
13	S	150	210	170	145	190	140	155	180	150	140	150	140
	D	90	130	100	100	110	90	90	90	90	90	60	70
14	S	145	185	140	140	180	150	145	170	140	110	140	120
	D	80	90	80	90	100	90	90	90	90	75	75	80
15	S	170	160	130	150	160	140	145	200	170	120	130	125
	D	90	80	80	90	80	80	90	105	100	65	70	80
16	S	150	170	140	150	180	140	150	170	130	125	130	100
	D	90	90	90	90	95	95	90	90	80	80	70	60
17	S	120	160	120	120	160	125	120	155	125	110	125	120
	D	70	80	80	80	80	80	70	70	75	70	60	70
18	S	140	190	150	120	160	125	120	170	150	110	125	105
	D	90	100	90	85	100	80	80	100	90	70	70	80
19	S	150	180	150	140	190	160	150	180	140	120	150	125
	D	90	100	100	100	110	100	90	105	90	80	90	75
20	S	140	170	125	125	170	130	125	170	125	110	125	95
	D	90	110	85	80	100	90	70	100	80	70	60	60

Tabelle 13

BLUTDRUCK NACH ORALER GABE VON FENDILIN UND MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH
MITTELWERTE ($\bar{X}$), STANDARDABWEICHUNG (SD) UND
STANDARDFEHLER DES MITTELWERTES (SEM) n = 20

		AV 3			AV 4			AV 5			AV 6		
		$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM	$\bar{X}$	SD	SEM
R	S	146	12,8	2,8	138	11,2	2,5	141	11,2	2,5	122	9,8	2,1
	D	86	9,3	2,0	86	7,7	1,7	83	8,4	1,8	78	6,5	1,4
BE	S	176	20,6	4,6	178	16,6	3,7	174	16,5	3,6	145	18,7	4,1
	D	96	14,7	3,3	96	10,7	2,4	90	9,6	2,1	78	11,6	2,6
E 5	S	143	13,2	2,9	144	14,6	3,2	141	11,9	2,6	119	13,2	2,9
	D	89	9,6	2,1	90	8,2	1,8	85	6,9	1,5	76	8,4	1,8

Tabelle 14

BLUTDRUCK NACH ORALER GABE VON FENDILIN IM AKUT- UND LANGZEITVERSUCH UND VON MOLSIDOMIN IM AKUTVERSUCH

SIGNIFIKANZTABELLE

n = 20

	2 p <		2 p <		2 p <	
	R		BE		E 5	
	S	D	S	D	S	D
AV 1 – AV 2	–	–	–	–	–	–
AV 3 – AV 4	0,001	–	–	–	–	–
AV 5 – AV 6	0,001	–	0,001	0,001	0,001	0,001
AV 3 – AV 7	0,005	–	–	–	–	–
AV 3 – AV 8	–	–	–	–	–	–

Tabelle 15

SUBJEKTIVE BESCHWERDEN UND NEBENWIRKUNGEN

		ANGINA PECTORIS								NEBENWIRKUNGEN
PAT. NR.		AV 1	AV 2	AV 3	AV 4	AV 5	AV 6	AV 7	AV 8	
1		+	(+)	+	+	+	+	++	++	DRUCKGEFÜHL IM OBERBAUCH NACH FENDILIN
2		+	+	+	(+)	+	0	+	(+)	KEINE
3		+	+	(+)	+	(+)	0	(+)	(+)	KEINE
4		+	+	+	+	+	(+)	+	+	KEINE
5		++	++	++	++	++	0	++	+	KEINE
6		++	++	++	++	++	++	++	++	SCHWINDEL, SPRACHSTÖRUNGEN NACH FENDILIN
7		+	(+)	(+)	(+)	+	0	+	(+)	KEINE
8		(+)	+	+	++	+	0	+	+	KEINE
9		+	+	+	+	+	(+)	+	(+)	KEINE
10		++	+	+	+	++	(+)	+	(+)	DRUCKGEFÜHL IM OBERBAUCH NACH FENDILIN
11		+	+	++	++	++	+	+	+	KEINE
12		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0	(+)	+	KEINE
13		++	++	++	++	++	(+)	++	++	KEINE
14		+	(+)	(+)	(+)	+	(+)	+	+	KEINE
15		+	+	+	+	++	0	(+)	(+)	KEINE
16		(+)	(+)	+	+	+	0	(+)	(+)	KEINE
17		(+)	+	(+)	(+)	+	0	(+)	0	KEINE
18		+	++	++	++	+++	0	+	+	KEINE
19		++	++	++	++	++	(+)	++	++	KEINE
20		++	++	+++	++	+++	+	+++	+++	KEINE

0 = KEINE BESCHWERDEN
(+) = MÄSSIG
\+ = DEUTLICH
++ = STARK
+++ = SEHR STARK

Tabelle 16

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H.-J. Becker danke ich sehr für die Überlassung des Themas. Seine Anregungen und Diskussionsbereitschaft waren mir eine wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Ferner habe ich Herrn Prof. Dr. med. M. Kaltenbach zu danken für seine verständnisvolle Unterstützung und die Möglichkeit, in der Abteilung für Kardiologie zu arbeiten.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

> "Einfluß von Fendilin und Molsidomin auf die Herzfrequenz, den Blutdruck und die ischämische ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit"

in der Medizinischen Klinik (Chefarzt: Priv. Doz. Dr. med. H.-J. Becker) des Stadtkrankenhauses Hanau und der Abteilung für Kardiologie (Leiter: Prof. Dr. med. M. Kaltenbach) des Zentrums der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. med. H.-J. Becker und mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. M. Kaltenbach ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich Humanmedizin ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

8. 11. 78

L e b e n s l a u f

Am 6. Oktober 1944 wurde ich als Sohn des Bankdirektors Reinhold W e r n e r und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Herzog, in Wernigerode im Harz geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Wernigerode und Karlsruhe in den Jahren von 1951 bis 1955 und dem Besuch des Gymnasiums in Frankfurt und Saarbrücken von 1955 bis 1964 legte ich im März 1964 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1964 nahm ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken und Homburg auf, wo ich im Frühjahr 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1966 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1966/67 setzte ich das Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz fort und wechselte im zweiten klinischen Semester 1967 an die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt. Nach Beendigung der klinischen Studien legte ich im Februar 1970 die ärztliche Prüfung ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit im Katharinen-Krankenhaus in Frankfurt am Main am 1.März 1971. Es folgte die Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin am St. Katharinen-Krankenhaus und an der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Frankfurt-Höchst. Die Weiterbildungszeit wurde im Mai 1972 bis Juli 1973 unterbrochen durch die Ableistung des Grundwehrdienstes. Während dieser Zeit bestand ich das Examen des Educational Council for Foreign Medical Graduates. Die Anerkennung zum Arzt für Innere Medizin erhielt ich am 20. Juni 1977.

Hansjörg Werner

L e b e n s l a u f

Am 6. Oktober 1944 wurde ich als Sohn des Bankdirektors Reinhold W e r n e r und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Herzog, in Wernigerode im Harz geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Wernigerode und Bacio-rube in den Jahren von 1951 bis 1955 und dem Besuch des Gymnasiums in Frankfurt und Saarbrücken von 1955 bis 1964 legte ich im März 1964 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1964 nahm ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken und Homburg auf, wo ich im Frühjahr 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1966 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1966/67 setzte ich das Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz fort und wechselte im zweiten klinischen Semester 1967 an die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt. Nach Beendigung der klinischen Studien legte ich im Februar 1970 die ärztliche Prüfung ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit im Katharinen-Krankenhaus in Frankfurt am Main am 1.März 1971. Es folgte die Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin am St. Katharinen-Krankenhaus und an der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Frankfurt-Höchst. Die Weiterbildungszeit wurde im Mai 1972 bis Juli 1973 unterbrochen durch die Ableistung des Grundwehrdienstes. Während dieser Zeit bestand ich das Examen des Educational Council for Foreign Medical Graduates. Die Anerkennung zum Arzt für Innere Medizin erhielt ich am 30. Juni 1978.